

**UNTERSUCHUNGEN ZUR ANAESTHESIE MIT
CARFENTANYL/XYLAZIN
UND DER MORPHINANTAGONISIERUNG DURCH
DIPRENORPHIN BEI ZOO- UND HAUSWIEDERKÄUERN**

Disbui. München
1989

von
Christina Heigl aus Bad Aibling





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Tierpark Hellabrunn, München
Zoologischer Direktor : Prof Dr. med. vet. Henning Wiesner
und dem

Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor : Prof. Dr. med. Günther Blümel
angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. med. vet. Dr. med habil. Wolf Erhardt
und Prof. Dr. med. vet. Henning Wiesner

vorgelegt über die Chirurgische Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand : Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil.
Ulrike Matis

UNTERSUCHUNGEN ZUR ANAESTHESIE MIT
CARFENTANYL/XYLAZIN
UND DER MORPHINANTAGONISIERUNG DURCH
DIPRENORPHIN BEI ZOO- UND HAUSWIEDERKÄUERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Christina Heigl aus Bad Aibling
München, 1989

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Univ.-Prof. Dr. Dr. habil. U. Matis

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Dr. habil. R. Hoffmann

Tag der Promotion: 28. Juli 1989

1. Einleitung	1
2. Zielsetzung	2
3. Darstellung	3
4. Ergebnisse	4
5. Diskussion	5
6. Zusammenfassung	6
7. Literaturverzeichnis	7
8. Anhang	8
9. Schluss	9
10. Bibliographie	10
11. Tabellen	11
12. Zeichnungen	12
13. Formeln	13
14. Abbildungen	14
15. Diagramme	15
16. Skizzen	16
17. Proben	17
18. Messungen	18
19. Berechnungen	19
20. Ergebnisse	20
21. Diskussion	21
22. Zusammenfassung	22
23. Literaturverzeichnis	23
24. Anhang	24
25. Schluss	25
26. Bibliographie	26
27. Tabellen	27
28. Zeichnungen	28
29. Formeln	29
30. Abbildungen	30
31. Diagramme	31
32. Skizzen	32
33. Proben	33
34. Messungen	34
35. Berechnungen	35
36. Ergebnisse	36
37. Diskussion	37
38. Zusammenfassung	38
39. Literaturverzeichnis	39
40. Anhang	40
41. Schluss	41
42. Bibliographie	42
43. Tabellen	43
44. Zeichnungen	44
45. Formeln	45
46. Abbildungen	46
47. Diagramme	47
48. Skizzen	48
49. Proben	49
50. Messungen	50
51. Berechnungen	51
52. Ergebnisse	52
53. Diskussion	53
54. Zusammenfassung	54
55. Literaturverzeichnis	55
56. Anhang	56
57. Schluss	57
58. Bibliographie	58
59. Tabellen	59
60. Zeichnungen	60
61. Formeln	61
62. Abbildungen	62
63. Diagramme	63
64. Skizzen	64
65. Proben	65
66. Messungen	66
67. Berechnungen	67
68. Ergebnisse	68
69. Diskussion	69
70. Zusammenfassung	70
71. Literaturverzeichnis	71
72. Anhang	72
73. Schluss	73
74. Bibliographie	74
75. Tabellen	75
76. Zeichnungen	76
77. Formeln	77
78. Abbildungen	78
79. Diagramme	79
80. Skizzen	80
81. Proben	81
82. Messungen	82
83. Berechnungen	83
84. Ergebnisse	84
85. Diskussion	85
86. Zusammenfassung	86
87. Literaturverzeichnis	87
88. Anhang	88
89. Schluss	89
90. Bibliographie	90
91. Tabellen	91
92. Zeichnungen	92
93. Formeln	93
94. Abbildungen	94
95. Diagramme	95
96. Skizzen	96
97. Proben	97
98. Messungen	98
99. Berechnungen	99
100. Ergebnisse	100

Meinen Eltern
und Zuni

1. Einleitung	1
2. Literaturstudie	3
2.1. Carfentanyl	3
2.1.1. Chemie	3
2.1.2. Handelsform	4
2.1.3. Pharmakologie	4
2.1.3.1. Allgemeine Angaben	4
2.1.3.2. Wirkung auf das Zentralnervensystem	5
2.1.3.3. Wirkung auf Herz und Kreislauf	6
2.1.3.4. Wirkung auf die Atmung	7
2.1.3.5. Metabolismus	8
2.1.3.6. Wirkung auf die innere Körpertemperatur	8
2.1.3.7. Wirkung auf die Blutzusammensetzung	9
2.1.4. Carfentanyl als Kombinationsanaesthesie	9
2.1.5. Antagonisierung	12
2.2. Xylazin	16
2.2.1. Chemie	16
2.2.2. Handelsform	16
2.2.3. Pharmakologie	17
2.2.3.1. Allgemeines	17
2.2.3.2. Wirkung auf das Zentralnervensystem	18
2.2.3.3. Wirkung auf Herz und Kreislauf	21
2.2.3.4. Wirkung auf die Atmung	22
2.2.3.5. Wirkung auf sekretorische Drüsen	23
2.2.3.6. Wirkung auf die innere Körpertemperatur	23
2.2.3.7. Wirkung auf den Uterus	24
2.2.3.8. Sonstige Nebenwirkungen	24
2.2.3.9. Wirkung auf die Blutzusammensetzung	25
2.2.3.10. Toxizität und Verträglichkeit	25
2.2.3.11. Metabolismus und Ausscheidungen	26
2.2.4. Xylazin bei Wildungulaten	27
2.2.5. Xylazin als Kombinationsanaesthesie bei Wildungulaten	30
2.2.6. Antagonisierung von Xylazin	33
2.3. Diprenorphin	35
2.3.1. Chemie	35
2.3.2. Handelsform	35
2.3.3. Pharmakologie	35
2.3.3.1. Wirkungsmechanismus im Zentralnervensystem	35
2.3.3.2. Wirkung auf Herz und Kreislauf	37
2.3.3.3. Wirkung auf die Atmung	37
2.2.3.4. Aufnahme und Verteilung	38
3. Eigene Untersuchungen	39
3.1. Zielsetzung	39
3.2. Material und Methodik	39
3.2.1. Medikamente	39
3.2.2. Untersuchungsreihe A	39
3.2.2.1. Tiere	39
3.2.2.2. Untersuchungsablauf	44
3.2.2.3. Versuchsanordnung	48
3.2.2.4. Parameter	49
3.2.2.5. Geräte und Apparaturen	51

3.2.3.	Untersuchungsreihe B	53
3.2.3.1.	Versuchsaufbau und Versuchsanordnung	53
3.2.3.2.	Parameter	54
3.2.3.3.	Geräte und Apparaturen	56
3.2.4.	Statistische Berechnung	57
3.2.5.	Statistische Auswertung	60
3.2.5.1.	Versuchsreihe A	60
3.2.5.2.	Versuchsreihe B	60
3.3.	Ergebnisse	62
3.3.1.	Versuchsreihe A: Ergebnisbeschreibung	62
3.3.1.1.	Klinisches Verhalten	62
3.3.1.2.	Ablegen der Tiere	68
3.3.1.3.	Reflexe	68
3.3.1.4.	Positiver Aufstehversuch der Tiere	75
3.3.1.5.	Rekonvaleszenzzeit	75
3.3.1.6.	Anaesthesiekomplikationen	76
3.3.1.7.	Kardiovaskuläre Befunde	76
3.3.1.8.	Atemfrequenz	83
3.3.2.	Versuchsreihe B: Ergebnisbeschreibung	88
3.3.2.1.	Herz- Kreislaufparameter	88
3.3.2.2.	Atemparameter, Säure- und Basen- haushalt	96
4.	Diskussion	104
4.1.	Applikationsform der Anaesthesie	104
4.2.	Wirkungseintritt der Anaesthesie	104
4.3.	Anaesthesietiefe	105
4.4.	Klinisches Verhalten während der Anaesthesie	105
4.4.1.	Anflutungsphase	105
4.4.2.	Oberflächliche Anaesthesiephase	106
4.4.3.	Tiefe Anaesthesiephase	107
4.4.4.	Reflexausfälle unter Anaesthesiewirkung	107
4.5.	Klinisches Verhalten nach Antagonisierung	108
4.5.1.	Wiederauftreten der Reflexe	108
4.5.2.	Aufstehversuche und Rekonvaleszenzzeit	108
4.5.3.	Aufwachphase	108
4.5.4.	Rekonvaleszenzphase	108
4.6.	Herz- Kreislaufsystem	109
4.7.	Lungenkreislauf	112
4.8.	Atemparameter und Säure-Basenhaushalt	113
4.9.	Besonderer Hinweis	116
4.10.	Kritische Betrachtung	117
5.	Zusammenfassung	120
6.	Summary	122
7.	Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	124
8.	Literaturverzeichnis	126

1. EINLEITUNG

Handhabungen an Zoo- und Wildtieren sind zumeist nur unter Immobilisierung bzw. Allgemeinanaesthesie möglich, welche eine Anzahl von besonderen Maßnahmen erfordert, die bei domestizierten Tieren nicht berücksichtigt werden müssen.

- So ist in den meisten Fällen eine Fernimmobilisation nötig, welche unabhängig von der Größe des Tieres wegen des Gewichts und des Fassungsvermögens der Projektile sehr geringe Injektionsmengen voraussetzt.
- Da Fluchtgefahr des beschossenen Tieres besteht, ist ein schneller Wirkungseintritt wünschenswert.
- Da kein Patient vor der Immobilisation auf Anaesthesiefähigkeit untersucht werden kann und oftmals Risikopatienten als solche erst während der Anaesthesie erkannt werden können, sind große Toleranzbreite, Kreislaufstabilität sowie gezielte, frühzeitige Aufhebbarkeit der Anaesthesie wichtige Kriterien.
- Auch bei Tieren ohne Risikobelastung sollte eine lange Aufwachphase durch Antagonisierung vermieden werden können, da schwache und bewußtseinsgedämpfte Herdentiere oft von Rivalen bekämpft und dabei verletzt werden.
- Zudem sollte eine solche Anaesthesie nicht nur der Immobilisation dienen, sondern auch etwaige größere chirurgische Eingriffe ermöglichen, das heißt, Analgesie, Bewußtseinsausschaltung sowie Skelettmuskelrelaxation sollten Charakteristika einer solchen Maßnahme sein.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Allgemeinanaesthesie beim Wiederkäuer. Die aus der besonderen Anatomie und Physiologie dieser Gattung entstehenden Probleme sind zu beachten:

- Bei einer bereits physiologisch vergleichsweise niedrigen Atemkapazität der Lunge kommt es während jeder Allgemeinanaesthesie zu schwerwiegenden Veränderungen des pulmonalen Ventilations-/Perfusionssystems. Eine plötzliche, nur langsam reversible, teilweise die Aufwachphase überdauernde Zunahme der pulmonalen Shunt- bzw. Kurzschlußdurchblutung mit Hypoxie tritt unter allen untersuchten Injektionsanaesthesien auf (ERHARDT et al., 1985).

- Die zweite durch Anaesthesie hervorgerufene Besonderheit beim Wiederkäuer ist die große Aspirations- und Tympaniegefahr. So kann durch die Erschlaffung der quergestreiften Muskulatur von Oesophagus und Kardial Panseninhalt in den Pharynx fließen und aspiriert werden. Auch kommt es durch die Hemmung der Pansenmotilität und aufgrund des fehlenden Ruktus bei nicht nüchtern gehaltenen Tieren zu Tympanie durch Gärung. Die darauffolgende Verdrängung des Zwerchfells nach kranial erzeugt einen Zwerchfellhochstand. Es werden die großen Venen und die Lungenflügel komprimiert und so Atmung und Kreislauf in steigendem Maße behindert (ROSENBERGER, 1978).

Bei den folgenden Untersuchungen zur Carfentanyl/Xylazin-Anaesthesie mit Antagonisierung des Opiatanteils durch Diprenorphin sollen klinisches Verhalten, Atemparameter und Kreislaufparameter geprüft werden.

2. LITERATURSTUDIE

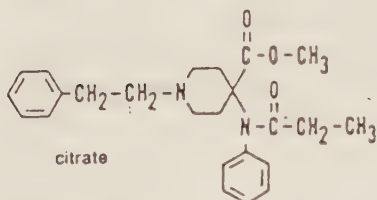
2.1. Carfentanyl

2.1.1. Chemie

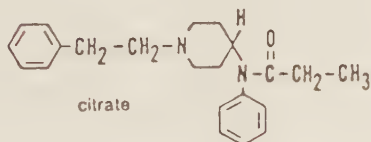
1974 synthetisierte die Firma JANSSEN PHARMACEUTICA, Beerse, Belgien das Opiat Carfentanyl-R 33799; ein carboxyliertes Derivat des synthetischen Opiates Fentanyl (R 4263)-einem 4-Anilinopiperidin (JANSSEN PHARMACEUTICA, 1976; MATHER, 1983; SHORT, 1987).

R 33799 Methyl-4-[(1-oxypropyl)-N-phenylamino]-1-(2-phenylethyl)-4-piperidincarboxylat: 2-Hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat - so die chemische Formelbezeichnung, hat folgende Summenformel: $C_{24}H_{30}N_2O_3 \cdot C_6H_8O_7$ (JANSSEN PHARMACEUTICA, 1976).

Strukturformel



Carfentanyl



Fentanyl

Abb. 1: (JANSSEN PHARMACEUTICA, 1976)

Das Molekulargewicht beträgt 586,64. Die Substanz, ein weißes bis beiges Pulver, ist gut wasser- und fettlöslich (MATHER, 1983).

Carfentanyl wurde in einer Konzentration von 2 $\mu\text{g/ml}$ aqua destillata pro injectionem zur klinischen Prüfung bereitgestellt (JANSSEN PHARMACEUTICA, 1976).

2.1.2. Handelsform

Carfentanyl, in der Bundesrepublik Deutschland vom Bundesgesundheitsamt Berlin nie zugelassen, ist seit 1985 auch in Europa nicht mehr erhältlich. Die Firma JANSSEN PHARMACEUTICA, Belgien hat das Produkt mit allen Rechten an die Firma Wildlife, USA abgegeben (FA. JANSSEN, Bundesrepublik Deutschland, pers. Mttlg., 1988).

2.1.3. Pharmakologie

2.1.3.1. Allgemeine Angaben

Carfentanyl, ein synthetischer Opiatagonist aus der Serie der 4-Anilinopiperidine, hat im Vergleich zu Morphin eine weitaus größere Affinität zum zentralen Nervensystem. Es erreicht im Gegensatz zu einigen anderen Morphinderivaten durch seine hohe Fettlöslichkeit die zentralen Opiatrezeptoren, vor allem die μ -Opiatrezeptoren, auf direktem Wege (LEYSON und LADURON, 1973; WUSTER et al., 1980; MATHER, 1983).

Dies mag auch seine Wirkung als ultrapotenten Anaesthetikum erklären, das 20 bis 30 mal stärker als Fentanyl ist (DE VOS, 1978; MATHER, 1983) und 3 bis 5 mal so wirksam wie Etorphin ist (JANSSEN PHARMACEUTICA, 1976; DE VOS, 1978; MEULEMAN et al., 1984). Da Fentanyl ca. 100 (WUSTER et al., 1980) bis 500 mal (SOMA, 1971) so stark wirkt wie Morphin, ergibt sich eine 2.000- bis 10.000-fache Wirkung des Carfentanyl im Vergleich zu Morphin.

Bei einem pH von 7,4 liegt Carfentanyl vorwiegend in ionisierter Form vor.

Für die analgetische Wirksamkeit liegen folgende Charakterisierungen bei Hunden und Ratten vor:

$$\text{MED}_{50} = 0,00032 \text{ mg/kg}$$

(minimale Dosis, die bei 50% der Tiere
analgetisch wirkt)

$$TMED_{50} = 0,29 \text{ (h)}$$

(Zeit der maximalen Wirksamkeit nach einmaliger intravenöser Injektion der MED_{50})

- für die akute Toxizität:

$$MLD_{50} = 3,39 \text{ mg/kg}$$

(minimale Dosis, bei der 50% der Tiere sterben)

- für den therapeutischen Index:

$$MLD_{50}/MED_{50} = 10.594$$

Die Angaben gelten für intravenöse Injektionen (MATHER, 1983).

2.1.3.2. Wirkung auf das Zentralnervensystem

Es gibt in der Literatur zur Pharmakokinetik und Biochemie von Carfentanyl nur spärliche Daten. Als schnellwirksames Analgetikum mit guter bis zufriedenstellender sedierender Wirkung wird der Carfentanyleinsatz bei Ungulaten (HOFMEYR, 1977a,b; DE VOS, 1978; WIESNER et al., 1984a; MEULEMAN et al., 1984; JESSUP et al., 1984, 1985b; SEAL et al., 1985; BAILEY et al., 1985), Eisbären (HAIGH et al., 1983), Kegelrobben (BAKER und GATESMAN, 1985) und bei Ratten (SCHOLZ, 1980) beschrieben.

Obwohl HOFMEYR (1977a,b) und DE VOS (1978) Carfentanyl alleine als gute Immobilisationsanaesthesie ansehen und bei Boviden und Cerviden, mit Ausnahme des Steinbocks (HOFMEYR, 1977a,b) oder sehr nervösen Tieren (DE VOS, 1978), die Exzitationsphase als sehr gering erachten, schlagen sie eine Kombination mit einem Tranquilizer zur vollständigen Muskelrelaxation vor. Zu Beginn der Anaesthesie, in der Anflutungsphase, wirkt Carfentanyl erregend auf das ZNS, wodurch leichte bis mittelgradige Exzitationen auftreten (HOFMEYR, 1977b; DE VOS, 1978; SCHOLZ, 1980; WIESNER et al., 1984a; MEULEMAN et al., 1984; BAILEY et al., 1985; BAKER und GATESMAN, 1985).

Diese können sich in tierartlich unterschiedlicher Weise äußern:

Ataxie, Ringeln des Schwanzes über den Rücken bei Antilopen, Opisthotonus bei der Giraffe (HOFMEYR, 1977a) Kiefer- und Kaubewegungen sowie Scheinäsen bei Blauem Gnu (HOFMEYR, 1977a,b) Stelzengang, hängender Kopf beim Steinbock (HOFMEYR, 1977a,b), Allotrophagie (DE VOS, 1978) zielloses Umhertrotten, Stolpern und Stürzen über Hindernisse sowie Stargazing (Opisthotonus) beim Wasserbock (DE VOS, 1978), Hyperaktivität (MEULEMAN et al., 1984) und Ataxie beim Elch (BAILEY et al., 1985), Muskelkontraktionen des Halses, der Augenlider und der Schnauze, "Einziehen des Halses" und Zuspitzen der Schnauze bei Kegelrobben (BAKER und GATESMAN, 1985). Beim Eisbär (HAIGH et al., 1983) werden keine Exzitationen festgestellt.

Bei Zebras ist die Immobilisierung nur mit extrem hohen Dosen von 33 $\mu\text{g/kg}$ möglich (DE VOS, 1978). HOFMEYR (1977b) berichtet, daß Zebras selbst bei sehr hohen Dosen keine Wirkung zeigen.

2.1.3.3. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Unter Feldbedingungen stellt HOFMEYR (1977a) nur bei Blauen Gnus, die acht Stunden in Carfentanyl-Anaesthesie gehalten werden, Bradykardie und erniedrigten Blutdruck fest. DE VOS (1978) kann keine Wirkung des Anaesthetikums auf den Kreislauf von Wildboviden und Cerviden feststellen. Desgleichen betonen MEULEMAN et al. (1984) daß, bis auf eine leichte Erhöhung der Herzfrequenz, bei der Immobilisierung von Elchen und Wapiti keine nennenswerten Kreislaufveränderungen feststellbar sind. BAILEY et al. (1985) berichten dagegen über eine Herzfrequenzabnahme, SEAL et al. (1985) über Hypertonie bei Elchen unter Carfentanyl-Anaesthesie.

Afrikanische Elefanten reagieren auf Carfentanyl-Anaesthesie mit starker Blutdrucksteigerung (JACOBSON et al., 1987).

Unter Laborbedingungen nimmt bei der Ratte die Herzfrequenz maximal 16% bis zur 40. Minute der Anaesthesie

ab und steigt daraufhin wieder an. Auch der arterielle Blutdruck fällt in der 30. Minute signifikant um 13% ab, erholt sich jedoch wieder (SCHOLZ, 1980). Beim Meerschweinchen verlangsamt sich die Herzfrequenz hochsignifikant, steigt jedoch nach der 45. Minute bis über den Wachwert hinaus an, der mittlere Blutdruck dagegen steigt mit der 25. Minute hochsignifikant an (OBERHUBER, 1981).

2.1.3.4. Wirkung auf die Atmung

HOFMEYR (1977a) bemerkt nur beim Springbock eine erniedrigte Atemfrequenz über 4 Minuten. DE VOS (1978) berichtet bei Antilopen unter extrem hohen Dosen von geringen Atemfrequenzabnahmen, die keiner Atemstimulation bedürfen. Auch Eisbären zeigen eine signifikante Atemfrequenzabnahme von physiologisch 10 bis 20 Zügen pro Minute auf 2 bis 12 Züge pro Minute (HAIGH et al., 1983). WIESNER et al. (1984) beobachteten Tachypnoe bei Wolf, Damhirsch, Weißschwanzgnu und Tahr und Schnappatmung beim Damhirsch.

Auch SCHOLZ (1980) bestätigt in ihren Untersuchungen an der Ratte, daß Carfentanyl keine Atemfrequenz-Reduzierung verursacht, kann jedoch anhand der Blutgaswerte eine ausgeprägte Atemdepression feststellen, die u.a. zu einer respiratorischen Azidose führt. OBERHUBER (1981) bemerkt dagegen beim Meerschweinchen nur eine geringgradige Atemdepression.

Bei Elchen und Wapiti beschreiben MEULEMAN et al. (1984) die Atemfrequenzänderungen als nicht signifikant und messen nur bei hohen Carfentanyldosen einen nennenswerten Atemfrequenzabfall, wobei der Kohlendioxidgehalt des Blutes sogar nach 30 Minuten noch physiologische Werte zeigt.

SEAL et al. (1985) bestätigen dieses Ergebnis für Elche. Sie zeigen Atemfrequenzen von 12 bis 32 Zügen pro Minute. Nur bei einem Jährling ist eine Abnahme auf 6 Züge pro Minute feststellbar.

BAILEY et al. (1985) dagegen messen bei drei Elchen Atemfrequenzabnahmen von 50% und mehr 5 Minuten nach Injektion. Diese Werte bleiben für 90 bis 180 Minuten erhalten.

Dagegen antworten andere Wildtiere auf hohe Carfentanyl Dosen mit Atemdepression. KARESH et al. (1986) beobachten bei hohen Carfentanyl Dosen beim Axishirsch Atemfrequenzabnahme. Bei Kegelrobben werden fast immer Apnoe und nach Antagonisierung Hyperventilation festgestellt (BAKER und GATESMAN, 1985).

2.1.3.5. Metabolismus

Es gibt in der Literatur keinerlei Hinweise über die Metabolisierung und Ausscheidung von Carfentanyl, die Wirkung auf Niere und Leber, Ausscheidung sowie über Nebenwirkungen. Man kann davon ausgehen, daß Carfentanyl vom Körper ähnlich wie Fentanyl und seine anderen Derivate aufgenommen und verstoffwechselt wird.

Es wird beobachtet, daß trotz Antagonisierung Anaesthetisierückfälle (Relapse) vorkommen (DE VOS, 1978; WIESNER et al., 1984a; SEAL et al., 1985; JANSSEN et al., 1987), sodaß angenommen werden kann, daß auch bei Carfentanyl der hepatozyklische Effekt auftritt, den WIESNER et al. (1982) als möglichen Grund für den Rebound- oder Relapseeffekt nach Immobilon-Anaesthesie beschreiben.

2.1.3.6. Wirkung auf die innere Körpertemperatur

Es wird allgemein über einen Temperaturanstieg unter Carfentanyl berichtet. MEULEMAN et al. (1984) messen bei Elchen während der Anaesthesie rektal fast dieselben Werte wie vor Anaesthesiebeginn. Bei einigen Tieren steigt die Temperatur allerdings bis zu 40,5°C an. SEAL et al. (1985) geben Temperaturen unter Carfentanyl-Anaesthesie mit 39,4°C bis 40,0°C an. BAILEY et al. (1985) können bei zwei Elchen Temperaturen von 42°C und 43,6°C feststellen und führen diesen Anstieg auch auf die Streßsituation der Tiere zurück. KARESH et

al. (1986) sehen die Gefahr einer Hyperthermie beim Axishirsch in Carfentanyl-Anaesthetie geringer an als unter Etorphin/Xylazin-Anaesthetie.

Nach JANSSEN et al. (1987) scheinen unter den getesteten Cerviden und Boviden die Unterfamilie der Reduncinae, vor allem Litschi-Wasserbock und Uganda-Kob, hyperthermiefanfällig zu sein.

2.1.3.7. Wirkung auf die Blutzusammensetzung

Nach SEAL et al. (1985) liegen bei Elchen unter Carfentanyleinfluß allein die Haemoglobin-Werte bei $16,2 \pm 0,2$ g/dl, der Erythrozyten-Wert bei $6,90 \pm 0,2 \cdot 10^{-3}$ /ml und die Haematokrit-Werte bei $45,3 \pm 0,3\%$.

2.1.4. Carfentanyl als Kombinationsanaesthetie

HOFMEYER (1977) kombiniert Carfentanyl mit Xylazin, warnt jedoch vor der zu langen Nachschlafphase trotz Antagonisierung mit Diprenorphin.

Beim Blauen Gnu stellt er erniedrigte Blutdruckwerte und einen markanten Haematokritabfall nach länger andauernder Anaesthetie fest.

Der Steinbock hat im Aufwachstadium nach dieser Kombinationsanaesthetie eine lange Nachschlafphase und zeigt für längere Zeiträume stark herabgesetztes Reaktionsvermögen (HOFMEYER, 1978).

DE VOS (1978) kombiniert bei afrikanischen Ungulaten Carfentanyl mit Xylazin oder Azaperon und kann so Exzitationen in der Einschlafphase sowie extrapyramidale Effekte mindern, sowie die Muskelrelaxation verbessern. Das Dosierungsverhältnis von Carfentanyl zu Xylazin gibt er mit 1:10, von Carfentanyl zu Azaperon mit 1:30 an.

KÜPPER et al. (1981) sehen bei der Kuhantilope in der Kombinationsanaesthetie Carfentanyl/Xylazin den Vorteil, daß sowohl Atemdepression als auch Exzitationen vermieden werden können. Allotrophagie bleibt jedoch bestehen.

Bei der Schwarzfuß-Mhorrantilope jedoch sind die sehr ausgeprägten Exzitationen nicht unter Kontrolle zu bringen.

WIESNER et al. (1984a) und WIESNER und VON HEGEL, (1985) verhindern mit Xylazinzusatz bei Wildsäugetieren im Zoo starke Exzitationen und Muskelkrämpfe, betonen jedoch die lange Nachschlafphase bei hohen Dosen von Xylazin. Begleiterscheinungen sind Penisvorfall, Tachypnoe, Opisthotonus und Muskelkrämpfe.

STANLEY et al. (1984) und BAILEY et al. (1985) setzen mit Hilfe eines neuen zentralen Serotonin-Rezeptorblockes (R 51703) in einer Dosis von 0,4 µg/kg die Carfentanyldosis für ED₅₀ bei Elchen von 0,55 µg/kg auf 0,14 µg/kg herab. Selbst hohe Dosen von R 51703 ergeben keine Atem- oder Herzfrequenzveränderungen.

JESSUP et al. (1985b) beobachten bei Wüsten-Dickhornschafen, Rothirschen und Wildpferden unter Carfentanyl/Xylazin-Anaesthesie eine sehr schnelle Immobilisation. Sie beschreiben die Anflutungsphase - im Gegensatz zur Etorphin-Anaesthesie - als sehr viel schneller. SEAL et al. (1985) finden bei der Carfentanyl/Xylazin-Anaesthesie bei Elchen Blutwerte für Haematokrit, Erythrozyten und Haemoglobin, die der Etorphin-Anaesthesie sehr ähnlich sind. Jedoch sind die Haematokrit-, Erythrozyten- und die Haemoglobinwerte im Vergleich zur reinen Carfentanyl-Anaesthesie wesentlich niedriger (siehe Kapitel 2.1.3.7.).

JANSSEN et al. (1987) dosieren während der Kombinationsanaesthesie Carfentanyl/Xylazin bei Boviden und Cerviden mit gutem Ergebnis Ketamin oder Guaifenesin nach, um die Anaesthesie zu vertiefen.

NEUMANN et al. (1980) und OBERHUBER (1981) messen bei Carfentanyl/Etomidat-Anaesthesie beim Meerschweinchen einen signifikanten Atemfrequenzabfall mit signifikantem Sauerstoffpartialdruckabfall, hochsignifikantem Kohlendioxidpartialdruckanstieg sowie pH-Abfall des Blutes. Die Kreislaufparameter jedoch zeigen keine statistisch signifikanten Änderungen.

SCHOLZ (1980) beobachtet bei gleicher Kombinationsanaesthesie bei der Ratte eine deutliche Atemdepression mit respiratorischer Azidose, eine Herzfrequenzabnahme um 14% und eine Blutdruckabnahme um 21%. Die Haematokrit-Werte sinken ebenfalls ab. Die Analgesie und die Bewußtlosigkeit ist tief, die Muskelrelaxation ist gut.

HAMP (1981) mißt beim Hund unter Kombinationsanaesthesie mit Droperidol/Carfentanyl/Etomidat einen hochsignifikanten Herzfrequenzabfall um 34%, einen Sauerstoffpartialdruckabfall um 35%. Es liegt eine massive Atemdepression sowie eine respiratorische Azidose vor.

BECKER und BEGLINGER (1982) anaesthetisieren Göttinger Zwergschweine mit Carfentanyl/Azaperon und stellen eine Herzfrequenzabnahme um 25%, einen systolischen Blutdruckabfall um 35% und eine Abnahme des Herzzeitvolumens um 30% sowie eine respiratorische Azidose fest.

HEBESTEDT (1982) und ERHARDT et al. (1984b) beschreiben die Carfentanyl/Etomidat-Anaesthesie bei der Maus als Anaesthesie mit guter Sedation, Analgesie und Muskelrelaxation. Trotz nur leichter Änderungen im Kreislauf und der Atemparameter bezeichnen sie die Anaesthesie als unbrauchbar, da in der Einschlaf- und Aufwachphase extreme Exzitationen und Muskelkontraktionen auftreten. Dosierungsrichtlinien siehe Tab. 1.1-1.2, S. 14, 15.

2.1.5. Antagonisierung von Carfentanyl

Die Wirkung von Carfentanyl kann mit Diprenorphinhydrochlorid (HOFMEYER, 1977a,b; HAIGH et al., 1983; WIESNER et al., 1984a; MEULEMAN et al., 1984; STANLEY et al., 1984; WIESNER und VON HEGL, 1985; JESSUP et al., 1985b; SEAL et al., 1985; BAILEY et al., 1985; JANSSEN et al., 1987) vollständig antagonisiert werden (siehe Kap. 2.3.3.1., S. 35) .

DE VOS (1978) beschreibt Naloxon als ein Antidot mit nahezu 100%iger Wirkung bei Wildungulaten. HAIGH et al. (1983) beobachten immer wieder Anaesthesierückfälle bei Eisbären denen eine Kombination von Diprenorphin und Naloxon verabreicht wird. Auch JESSUP et al. (1985b) berichten über unbefriedigende Ergebnisse mit Naloxon bei Cerviden und Wildboviden, eine relativ kurze Halbwertszeit sowie Anaesthesierückfälle. SCHOLZ (1980) bemerkt in ihren Untersuchungen an Ratten eine nur ca. 80-minütige Wirkung, nach der das Tier wieder in Nachschlaf verfällt. Außerdem beobachtet sie starke Exzitationen, Blutigbeißen der Vorderpfoten und Atemdepression.

Unter Carfentanyl erachten BAKER und GATESMAN (1985) die Wirkung von Naloxon bei der Kegelrobbe ebenfalls nicht als sehr gut. Obwohl hohe Dosen gegeben werden, sprechen einige Tiere nicht an, andere müssen nachdosiert werden und eine Robbe verfällt, obwohl sie zunächst auf Naloxon anspricht, in Apnoe. Auch "Fliegenschnappen" und Desorientierung werden festgestellt.

DE VOS (1978) erprobt außerdem den Morphinantagonisten Cyprenorphin (M 285) und beschreibt die Antagonisierung als fast vollständig. JANSSEN et al., 1987 benutzen auch Naltrexone und Nalmefene, deren antagonistische Wirkung sie im Vergleich zu Diprenorphin als schneller und wirksamer erachten.

KÜPPER et al. (1981) beschreiben Nalorphinhydrobromid als ein schnell wirksames Antidot bei der Kuhantilope, bei der Mhorrantilope jedoch als nicht genügend wirkungsvoll.

PARKER und HAIGH (1982) und SEAL et al. (1985) betonen ferner die Notwendigkeit, Naloxon immer injektionsbereit zu haben, falls ein Mensch versehentlich mit Carfentanyl in Berührung kommt (GOODRICH, 1977; BROOK, 1977).

Dosierungsrichtlinien für Carfantanyl/Xylazin-Anaesthesie einiger Wildungulaten

Tabelle 1.1

Wildtier	Carfantanyl mg/kg KGW	Xylazin mg/Tier	Literaturstelle
Muntjak (<i>Muntiacus muntjak</i>)	0,007	0,5	WIESNER und VON HEGEL (1985)
Damhirsch (<i>Dama dama</i>)	0,0133	10	WIESNER und VON HEGEL (1985)
Axishirsch (<i>Axis axis</i>)	0,0036	5	WIESNER und VON HEGEL (1985)
	0,0037	5	WIESNER und VON HEGEL (1985)
Rothirsch (<i>Cervus elaphus</i>)	0,005	10	WIESNER et al. (1984a)
Elch (<i>Alces alces</i>)	0,0033	10	WIESNER und VON HEGEL (1985)
	0,005-0,01		MEULEMAN et al. (1984)
Elenantilope (<i>Taurotragus oryx</i>)	0,008	16	HOFMEYER (1977)
Pferdeantilope (<i>Hippotragus equinus</i>)	0,0063-0,02	28	DE VOS (1978)
Blaues Gnu (<i>Connochaetes taurinus</i>)	0,015	25	DE VOS (1978)
	0,008	17,5	HOFMEYER (1977)
Schwarzes Gnu (<i>Connochaetes gnou</i>)	0,0107		DE VOS (1978)
	0,008	12	HOFMEYER (1977)
Weißschwanz-Gnu (<i>Connochaetes gnou</i>)	0,016	13,5	DE VOS (1978)
Rote Kuhantilope (<i>Alcelaphus</i>)	0,0067	10	WIESNER et al. (1984a)
Buselaphus (<i>caema</i>)	0,01	14	HOFMEYER (1977)
Blesbock (<i>Damaliscus dorcas</i>)	0,012	8	DE VOS (1978)
Phillippsi	0,01	9	HOFMEYER (1977)
Wassertock (<i>Kobus ellipsiprymnus</i>)	0,015		DE VOS (1978)
	0,01	24	HOFMEYER (1977)
	0,011		DE VOS (1978)
Großer Kudu (<i>Tragelaphus strepsiceros</i>)	0,0053	10	WIESNER et al. (1984a)
	0,01	26	HOFMEYER (1977)
Gemsbock (<i>Rupicapra rupicapra</i>)	0,0113		DE VOS (1978)
	0,01	18	HOFMEYER (1977)
	0,0181	25	DE VOS (1978)
	0,0133	2	WIESNER und VON HEGEL (1985)

Dosierungsrichtlinien für Carfantanyl/Xylazin-Anaesthesie einiger Wildungulaten Tabelle 1.2

Wildtier	Carfantanyl mg/kg KGW	Xylazin mg/Tier	Literaturstelle
Impala (<i>Aepyceros melampus</i>)	0,007 0,0092 0,006	5 / 5	HOFMEYR (1977) DE VOS (1978) WIESNER et al. (1984a)
Springbock (<i>Antidorcas marsapialis</i>)	0,01 0,011 0,0103	3,5 / 5	HOFMEYR (1977) DE VOS (1978) WIESNER et al. (1984a)
Steinbock (<i>Capra ibex</i>)	0,01 0,025 0,0043	1,2 20,8 5	HOFMEYR (1977) DE VOS (1978) WIESNER et al. (1984a)
Tahr (<i>Hemitragus jemlahicus</i>)	0,0009	5	WIESNER et al. (1984a)
Markhor (<i>Capra falconeri</i>)	0,005	5	WIESNER et al. (1984a)
Mahnenschaf (<i>Ammotragus lervia</i>)	0,005	5	WIESNER et al. (1984a)
Europaisches Hausschaf (<i>Ovis ammon</i> arles)	0,0105	5	WIESNER et al. (1984a)

2.2. Xylazin

2.2.1. Chemie

1962 synthetisieren BEHNER et al. ein Thyazinderivat, das sich bei Screening-Tests an Labortieren als stark sedierend, analgetisch sowie muskelrelaxierend erweist:

2-(2,6-Xylidino)-5,6-dihydro-4H-1,3-Thiazin-hydrochlorid, mit der chemischen Kurzbezeichnung Xylazinhydrochlorid, ist ein farbloses, bitter schmeckendes, kristallines Salz, das in Wasser und Methanol leicht, in Hexan nicht löslich ist (BEHNER et al., 1962).

Das Molekulargewicht liegt bei 256,8 g/mol. Die Summenformel lautet: $C_{12}H_{16}N_2S \cdot HCl$.

Strukturformel:

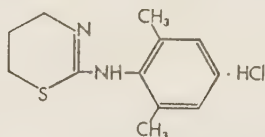


Abb 2.: (BAYER, 1984)

2.2.2. Handelsform

Die gebrauchsfertige 2%ige Lösung enthält pro ml 23,32 mg des gut wasserlöslichen 5,6-Dihydro-2-(2,6-Xylidino)-4H-1,3-Thiazin-hydrochlorid, entsprechend 20 mg Base.

Die Trockensubstanz erlaubt die Herstellung beliebiger Konzentrationen bis zu 30%. Ein Lösungsmittel ist beigegeben.

Originalpackung: - Rompun^(R) ad usum veterinarium
2%ige Lösung, Flasche mit 25 ml

- Flaschen mit je 583 mg Trocken-
substanz (entspr. 500 mg Base)
+ 1 Flasche mit 50 ml Lösungs-
mittel (BAYER, 1984)

2.2.3. Pharmakologie

2.2.3.1. Allgemeines

Xylazin ist ein hoch wirksamer Tranquilizer mit sedativer, analgetischer und muskelrelaxierender Wirkung (SHORT, 1987).

Im Hinblick auf die Sensibilität gegenüber diesen drei Komponenten bestehen große tierartliche Unterschiede. So bewirkt das Präparat z.B. beim Pferd vor allem Sedation, beim Hund Sedation und Muskelrelaxation, während beim Wiederkäuer alle drei Komponenten dosisabhängig ausgeprägt sind (SAGNER et al., 1968).

Xylazin ist in seiner ausgeprägten hypnotisch-sedativen Wirkung qualitativ dem chemisch nicht verwandten Morphin ähnlich, ohne dessen Nebenwirkungen hervorzurufen (SAGNER et al., 1968; KRONEBERG et al., 1967). Die hypnotisch-sedative Komponente erzeugt nach elektroencephalographischen Untersuchungen von SAGNER et al. (1968) einen Zustand ähnlich dem natürlichen Schlaf, ohne jegliche Symptome von Anaesthesie. Dieser schlafähnliche Zustand ist durch äußere Reize unterbrechbar.

Während die sedierende Komponente von Xylazin bis zu mehreren Stunden andauern kann, beträgt die Wirksamkeit der muskelrelaxierenden Komponente 20-90 Minuten und die der analgetischen Komponente 10-15 Minuten (SAGNER et al., 1968; BAYER, 1984; SHORT, 1987).

Alle drei Parameter sind stark dosis- und speziesabhängig.

Die Wirkung von Xylazin tritt bei intravenöser Injektion nach 5 Minuten und bei intramuskulärer Injektion nach 15 Minuten voll ein (SAGNER et al., 1968; BAYER, 1984; SHORT, 1987).

Nach Untersuchungen der Arbeitsgruppen um HSU, HIKASA, NOLAN, TOUTAIN und WATERMAN beruht der Wirkungsmechanismus von Xylazin vor allem auf dem Eingreifen in den Übertragungsmechanismus der α_2 -Adrenoceptoren und zwar sowohl auf zentraler als auch auf peripherer Ebene. Diese α_2 -Rezeptoren, welche die Speicherung und Freisetzung der Transmittersubstanzen Noradrenalin und vermutlich auch Dopamin an den zentralen Neuronen regulieren, werden durch den α_2 -Agonisten Xylazin selektiv stimuliert.

Physiologisch umfaßt die Modulation der α_2 -Rezeptoren mannigfache zentrale und periphere Funktionen, mit der sich verschiedene Autoren beschäftigen (BERTHELSEN und PETTINGER, 1977; LANGER, 1981). So steuern diese Rezeptoren die Mechanismen des Wach- und Schlafzustands, der Schmerzempfindung sowie sympathische Regulationsmechanismen wie Kreislauf oder Körpertemperatur.

Peripher steuern α_2 -Rezeptoren die Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur, die Magen-Darmmotilität über den Auerbachschen Plexus sowie die Insulinfreisetzung in den Langerhansschen Inseln.

2.2.3.2. Wirkung auf das Zentralnervensystem

- Hypnotisch-sedative Wirkung

Obwohl Xylazin in der hypnotisch-sedativen Wirkung dem Morphin vergleichbar ist, bewirkt es keine volle Anaesthesie. Auch die dem Morphin eigene erregende Wirkung wie Motilitätssteigerung und Exzitationen werden unter Xylazin nicht festgestellt. Es wirkt vielmehr zentraldämpfend (KRONEBERG et al., 1967, SAGNER et al., 1968).

Elektroencephalographisch gemessen werden Weck- und Aufmerksamkeitsreaktionen, verursacht durch periphere afferente Reize auf die Sinnesorgane oder durch elektrische Reize auf die Formatio reticularis, durch Xylazin abgeschwächt.

Nach FORTH et al. (1980) ist diese Reizabschwächung eine Folge der dämpfenden Wirkung auf den rostralen Bereich der *Formatio reticularis*, dem Bezirk des Hirnstammes, von dem aus Impulse zur Hirnrinde, zum Hypothalamus und den thalamischen Projektionssystemen gebildet werden.

Durch diese Dämpfung hypothalamischer Funktionen wird der Grundtonus zentralnervöser Erregung herabgesetzt, die engen Verbindungen des somatischen mit dem autonomen und hormonellen System an dieser Stelle gelockert und daher stressbedingte Reaktionen erschwert.

Demnach dämpft Xylazin die Erregbarkeit der Projektionssysteme, die vom Thalamus zur Hirnrinde verlaufen und schirmt gleichzeitig die *Formatio reticularis* gegen erregende Impulse aus der Körperperipherie ab.

Die Dämpfung des limbischen Systems wird von den anderen, stärker in den Vordergrund tretenden Wirkungen auf das Stammhirn, der Hemmung der medullären, retikulären Reflexförderungszonen überdeckt, ist aber vorhanden (HAPKE, 1969).

Durch diese dämpfende Wirkung auf die Funktion der *Formatio reticularis*, des Interneuronengeflechts im Mesodiencephalon werden aufsteigende, alarmierende Systeme gehemmt. Dies führt zur Reduktion der Bewußtseinslage und zu einer Dämpfung der Wachhaltefunktion dieser Schaltneuronen, die normalerweise durch periphere Reize ausgelöst werden (HAPKE, 1969).

- Motorische Wirkung

Die zentralmuskellaxierende Wirkung von Xylazin beruht auf einer Hemmung interneuraler und sympathischer Erregungsübertragung im Zentralnervensystem und nicht (wie z.B. bei Curare) auf einer Lähmung der neuromuskulären Transmission (SAGNER et al., 1968; SHORT, 1987).

Nach HAPKE (1969) rufen alle Neuroleptika bei Tieren Katalepsie hervor, was als Eingriff in Kerne des extrapyramidalen Systems gedeutet wird, z.B. als Störung der für die automatische Kontrolle der Willkürmotorik

notwendigen Systeme des Monakowschen Bündels (Tractus rubrospinalis).

Die für Muskelrelaxation benötigte Dosis ist stark speziesabhängig.

Ein spontanes Niederlegen wird

beim Rind nach intramuskulärer Applikation von 0,1-0,3 $\mu\text{g/kg}$,

beim Hund nach intramuskulärer Applikation von 1,0 $\mu\text{g/kg}$ und

beim Pferd nach intramuskulärer Applikation von 1,5 $\mu\text{g/kg}$ erreicht (SAGNER et al., 1968; KELLER, 1971).

Da die muskelrelaxierende Wirkung in der Aufwachphase schneller abklingt als die Sedation, besteht nur geringe Verletzungsgefahr bei Aufstehversuchen.

- Wirkung auf das sensorische System

Abhängig von Dosis, Tierart und Applikationsform soll Xylazin nach SAGNER et al. (1968) und KRONEBERG et al. (1968) gleiche bis stärkere Wirkung als Morphin auf das sensorische System besitzen. So ist laut SAGNER et al. Xylazin bei Kaninchen analgetisch weit wirksamer als Morphin, bei Maus und Kaninchen laut KRONEBERG et al. stets stärker als Pethidin. KNIGHT (1980) beschreibt Xylazin im Gegensatz zu SAGNER et al. (1968) als das wirksamste Kolik-Analgetikum beim Pferd.

SCHMITT et al. (1974) führen die analgetische Wirkung von Xylazin auf eine Erregung zentraler α_2 -Adrenozeptoren zurück.

Es besteht eine lokalanaesthetische Wirkung von Xylazin, die sich in Versuchen ausgeprägter als die von Procain (KRONEBERG et al., 1968; SAGNER et al., 1968) erweist.

2.2.3.3. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Xylazin bewirkt eine dosisabhängige Depression des kardiovaskulären Systems, welche jedoch von den komplexen Wirkungsweisen des Nervensystem überlagert ist. Abhängig von Tierart, Verabreichungsart und Dosis kann Xylazin entweder das sympathische oder parasympathische System dämpfen oder anregen (HALL und CLARKE, 1983).

So haben Neuroleptika neben zentralen Wirkungen auch periphere Effekte. Sie hemmen die Wirkung vieler körpereigener Überträgerstoffe wie die des Adrenalins und Noradrenalins, des Acetylcholins, des Histamins und des Serotonins. Hieraus resultiert als Gesamtwirkungsspektrum ein erheblicher Eingriff in vegetative Prozesse der Autoregulation vieler Systeme, besonders des Blutdrucks (HAPKE, 1969).

Es wird übereinstimmend bei allen untersuchten Tierarten von einer langanhaltenden, mehr oder minder starken Blutdrucksenkung unter Xylazin berichtet (SAGNER et al., 1968; ROSENBERGER et al., 1968; AZIZ und CARLYLE, 1978; BECKER et al., 1978; CAMPBELL et al., 1979; KUMAR und THURMON, 1979; PESHIN und KUMAR, 1979). Mit Ausnahme von Rind, Ziege und Büffel geht dem Druckabfall jedoch ein initialer Blutdruckanstieg voraus: durch initiale Vasokonstriktion der peripheren Gefäße als Folge einer xylazinbedingten Stimulation der peripheren α_2 -Rezeptoren in der glatten Gefäßmuskulatur kommt es kurz nach Xylazingabe zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes und damit zu einer kurzfristigen Hypertonie (SCHMITT et al., 1970; KNIGHT, 1980).

Geringgradige (Rind) bis ausgeprägte (Schaf, Ziege, Pferd, Weißwedelhirsch) Bradykardie (SAGNER et al., 1968; ROSENBERGER et al., 1968; HOPKINS, 1972; ROUGHTON, 1975; AZIZ und CARLYLE, 1978; BECKER et al., 1978; CAMPBELL et al., 1979; VLACHOS et al., 1979), oft begleitet von Reizleitungs- und Erregungsleitungsstö-

rungen und AV-Blocks, folgen auf die initiale Druckzunahme.

KRONEBERG et al., (1968), SCHMITT et al., (1970), KNIGHT (1980) und HSU et al. (1981a,b) sehen als Ursache der Bradykardie neben zentralen Effekten wie Hemmung des Sympathikotonus auch die gehemmte Katecholaminausschüttung am Herzen und eine Erhöhung des Vagotonus (wiederum als Folge der Hypertonie).

Die Reizleitungsstörung und negativ chronotrope sowie inotrope Wirkung, sind nach AZIZ und CARLYLE (1978) teilweise auf die lokalanaesthetische Wirkung von Xylazin am Herzen zurückzuführen.

2.2.3.4. Wirkung auf die Atmung

Es wird übereinstimmend bei allen untersuchten Tierarten von einer mehr oder weniger starken Depression des Atemzentrums mit Frequenzabnahme und vermindertem Atemvolumen sowie respiratorischer Azidose unter Xylazin berichtet.

ROSENBERGER et al. (1968), CLARKE und HALL (1969), DE MOOR und DESMET (1971), WITTKE et al. (1971) und SHORT (1987) stellen bei Ungulaten eine signifikante Atemfrequenzabnahme fest, die nach WITTKE et al. immer von einer Herabsetzung des Atemvolumens und des Atemminutenvolumens begleitet wird. Die Frequenzabnahme kann bei Schafen bereits in einer Dosierung von 0,5 mg/kg KGW für 3-5 Minuten in Apnoe übergehen (AZIZ und CARLYLE, 1978). Die starke Atemdepression beim Rind scheint den Stoffwechsel nicht in dem Maße zu beeinträchtigen, wie man den Werten nach annehmen müßte (WITTKE et al., 1971). Dagegen belastet Xylazin die Ziege trotz geringgradiger Atemfrequenzabnahme durch deutlich atemdepressive Wirkung stark (WITTKE et al., 1971; BECKER et al., 1978; KUMAR und THURMON, 1979). Die Ursache dieser ausgeprägten Atemdepression liegt in der zentralsedierenden und muskelrelaxierenden Wirkung von Xylazin.

Beim Schaf stellen NOLAN et al. (1986) und WATERMAN et al. (1986/87) unter Xylazin eine Erregung postsynaptischer α_2 -Rezeptoren in der glatten Muskulatur der Atemwege fest. Die Folge ist ein erhöhter pulmonaler Widerstand.

Die alveoläre Hyperkapnie, hervorgerufen durch Hypoventilation, führt zu einer respiratorischen Azidose. Entsprechend fällt der Sauerstoffpartialdruck signifikant ab und der Kohlendioxidpartialdruck steigt deutlich an.

Während der Blut-pH-Wert signifikant abnimmt, nehmen Standardbikarbonat und Baseexcess nur mäßig zu und verbleiben im Normalbereich (CLARKE und HALL, 1969; DE MOOR und DESMET, 1971; AZIZ und CARLYLE, 1978; BECKER et al., 1978; KUMAR und THURMON, 1979).

SAGNER et al. (1968) und BECKER et al. (1978) betonen, daß kardial, pulmonal oder metabolisch vorgeschädigten Tieren keine hohen Dosen von Xylazin appliziert werden dürfen.

2.2.3.5. Wirkung auf sekretorische Drüsen

KRONEBERG et al. (1967) weisen bei der Ratte eine Hemmung der Magensaftsekretion durch Xylazin nach.

Beim Menschen hemmt Xylazin die Speichelsekretion (KRONEBERG et al., 1967; SAGNER et al., 1968). Diese hemmende Wirkung auf die Speichelsekretion ist offenbar aber speziesabhängig, denn bei Wiederkäuern ist Salivation ein obligates Begleitsymptom der Xylazinwirkung (BAYER, 1984).

2.2.3.6. Wirkung auf die innere Körpertemperatur

Die Körpertemperatur steigt nach Xylazinapplikation kurzfristig an, um danach unter die Norm abzusinken. Zum pharmakologischen Wirkungsspektrum der Neuroleptika gehört die temperatursenkende Wirkung durch Hemmung hy-

pothalamischer Regulationszentren, verbunden mit einer peripheren Gefäßerweiterung als Folge der Adrenolyse bzw. Sympathikolyse. Neuroleptika wirken wie echte Antipyretika (HAPKE, 1969). Diese dosisabhängige Hypotonie wird bei Untersuchungen am Weißwedelhirsch und an der Ratte bestätigt (ROUGHTON, 1975; GREINER, 1985)). Demgegenüber sprechen ROSENBERGER et al. (1968), HOPKINS (1972) und YOUNG (1979) beim Rind unter Xylazin von einem rektalen Temperaturanstieg bis zu 1,6 - 1,9°C.

2.2.3.7. Wirkung auf den Uterus

Xylazin ist wegen seiner oxytoziniähnlichen Wirkung im letzten Trächtigkeitsmonat beim Rind kontraindiziert, da es Frühgeburt und Nachgeburtsverhalten auslösen kann (SAGNER et al., 1968; ROSENBERGER et al., 1968; KNIGHT, 1980; BAYER, 1984).

Bei Stuten, Katzen und Hündinnen konnte bisher eine geburtsauslösende Wirkung nicht nachgewiesen werden (BAYER, 1984).

2.2.3.8. Sonstige Nebenwirkungen

- Die Vormagenperistaltik beim Wiederkäuer kann durch Xylazin bis zu zwei Stunden blockiert werden (BAYER, 1984; SHORT, 1987). Der Grund hierfür ist eine selektive Stimulation peripherer α_2 -Rezeptoren im Auerbachschen Plexus durch den α_2 -Agonisten Xylazin, die zu einer Hemmung der Magen-Darmmotilität führt (LIVINGSTON et al., 1986/87). Die dadurch mögliche Entstehung einer Pansentympnie kann durch 24stündiges Nüchternhalten und korrektes Lagern der Wiederkäuer vermieden werden (BAYER, 1984).
- Bei Rindern wird weiterhin oft 12-24 Stunden nach Xylazininjektion Diarrhoe gesehen (SAGNER et al., 1968; BAYER, 1984; SHORT, 1987).

2.2.3.9. Wirkung auf die Blutzusammensetzung

Beim Rind zeigen selbst tägliche Gaben von Xylazin in Dosen von 0,2 mg/kg KGW über 5 Tage keine Veränderungen im Blutbild (SAGNER et al., 1968). Ziegen dagegen weisen nach Xylazingabe einen leichten Abfall der Erythrozytenzahlen, des Haematokrits und des Haemoglobins auf (KUMAR und THURMON, 1979).

Bei Ratten können selbst bei extrem hohen Dosen keine Veränderungen in der Blutgerinnung festgestellt werden (SAGNER et al., 1968).

KNIGHT (1980) und HSU und HUMMEL (1981c) stellen beim Rind nach Xylazingabe eine Abnahme des Plasmainsulinspiegels und eine erhöhte Glukoneogenese in der Leber fest. Die Folge ist eine 24stündige Hyperglykämie. Verantwortlich hierfür scheinen nach HSU et al. α_2 -Rezeptoren in den Langerhansschen Inseln zu sein. Durch Xylazin werden diese in ihrem Regulationsmechanismus der Insulinfreisetzung gestört.

2.2.3.10. Toxizität und Verträglichkeit

Die akute Toxizität (LD_{50}) in mg/kg KGW bei Maus und Ratte ergibt folgende Werte:

Maus:	intravenöse Injektion:	43 mg/kg KGW
	subcutane Injektion:	121 mg/kg KGW
	per os:	240 mg/kg KGW
Ratte:	per os:	130 mg/kg KGW
(SAGNER et al., 1968).		

Rinder bekommen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 0,2 mg/kg Xylazin intramuskulär appliziert. Lediglich unter der unmittelbaren Pharmakonwirkung ist die Futteraufnahme eingeschränkt, es kommt jedoch zu keiner Gewichtsreduktion (SAGNER et al., 1968). Mit bedrohlichen Atemdepressionen ist beim Rind nach Dosen ab 0,9 mg/kg KGW zu rechnen (BAYER, 1984).

Hunde erhalten 2 Wochen täglich 1 - 3 mg/kg KGW Xylazin intravenös injiziert. Weder Körpergewicht noch Blutstatus oder Leberfunktionen ändern sich. Die Sektion der Tiere sowie die histologische Untersuchung der Organe ergibt keine Besonderheiten (SAGNER et al, 1968; BAYER, 1984). Ratten erhalten über 32 Wochen täglich ca. 11 mg/kg KGW Xylazin. Blutbild sowie Sektionsbefund sind ohne Besonderheiten (SAGNER et al., 1968).

2.2.3.11. Metabolismus und Ausscheidungen

Bei intravenöser Injektion ist Xylazin nach zwei Minuten nicht mehr im Blut nachweisbar. Die Substanz diffundiert zu Beginn vor allem in Niere und Zentralnervensystem.

Innerhalb der nächsten 24 Stunden erfolgt eine Umverteilung und Metabolisierung in Pankreas, Schilddrüse, Leber und Kopfdrüsen.

Der Abbau erfolgt zu etwa 20 offenbar pharmakologisch unwirksamen Metaboliten, darunter als Endstufe organisches Sulfat und Kohlendioxyd. Der Hauptweg der Biotransformation verläuft wahrscheinlich über 1-Amino-2,6-dimethylbenzol (ADB), das durch Abbau des Thiazin-Ringes entsteht (BAYER, 1984).

Die Ausscheidung erfolgt zu ca. 70% über die Nieren und zu etwa 30% über Leber und Galle mit dem Kot. In unveränderter Form erscheint Xylazin etwa zu 1% im Harn.

SHORT et al. (1987) allerdings betonen, daß die Halbwertszeit der Xylazin-Elimination im Rinder-Urin bei weniger als 40 Minuten liegt. Bereits sechs Stunden nach Injektion sei Xylazin im Rinderharn nicht mehr nachweisbar.

Demgegenüber stehen Untersuchungen von GARCIA-VILLAR et al. (1981) beim Rind, die nach intramuskulärer Injektion Xylazin im Plasma nicht nachweisen können, obwohl beim Rind die Wirkung von Xylazin sehr lange anhält. Sie vermuten, daß Xylazin kurz nach Applikation in hochwirksame, langlebige Metaboliten gespalten wird. Dies könnte auch die hohe Empfindlichkeit von Boviden gegenüber Xylazin erklären.

2.2.4. Xylazin bei Wildungulaten

Wildwiederkäuer benötigen, obwohl die Bovidae auf Xylazin von allen Säugern am empfindlichsten reagieren, wesentlich höhere Dosen als domestizierte Wiederkäuer (SAGNER und HAAS, 1968; HIME und JONES, 1970; BAUDITZ, 1972).

Die Xylazindosen für intramuskuläre Injektion liegen bei Wildwiederkäuern zwischen 0,22 und 10,0 mg/kg KGW (SAGNER und HAAS, 1968) (siehe Tabellen 2.1 und 2.2, S. 28-29). Im Vergleich dazu benötigt das Hausrind 0,1 - 0,3 µg/kg KGW (SAGNER et al., 1968; BAUDITZ, 1978), die Hausziege 0,05 - 0,3 mg/kg KGW, das Hausschaf 0,1 - 0,5 mg/kg KGW (BAUDITZ, 1972).

Dosierungsrichtlinien für Xylazin bei einigen Wildungulaten

Tabelle 2.1

Wildtier	Dosierung mg/kg KGW	Niederlegen nach Min.	Anaesthesie- dauer in Minuten	Sonstige Bemerkungen	Literaturstel
Hirsche (Cervidae)					
Elch (<i>Alces alces</i>)	0,8 2 1,0	6-7	100-140 120	gute Analgesie tiefer Schlaf gute Analgesie	SEIDEL (1971) SEIDEL (1971) LINDAU und GORGAS (1969) BAUDITZ (1972)
Rentier (<i>Rangifer tarandus</i>)	1,0-2,0				
Weißwedelhirsch (<i>Odocoileus virginianus</i>)	0,8-3,82	0,75±4,2	197,9±101,13	mäßige bis tiefe Sedation	ROUGHTON (1971) GIBSON et al. (1982)
Edelhirsch (<i>Cervus elaphus</i>)	2 3	3	70 42	gute Muskelrelaxation Sedation	HÖNICH (1970)
Damhirsch (<i>Dama dama</i>)	0,5-2,0 1,5-8,0 4,6 nach 105 Minuten 4,7 nach- dosiert 1,5-3,0			Sedation Immobilisation mäßige Sedation	BAUDITZ (1972)
Reh (<i>Capreolus capreolus</i>)			210	Tiefschlaf	SEIDEL (1971)
Hirschartige (<i>Cervidae</i>) allgemein	0,5-2,0 1,5-8,0			Sedation Immobilisation	BAUDITZ (1972) GOELTENBOTH und KLOES (1970)

Tabelle 2.2
Dosierungsrichtlinien für Xylazin bei einigen Wildungulaten

Wildtier	Dosierung mg/kg KGW	Niederlegen nach Min.	Anaesthesie- dauer in Minuten	Sonstige Bemerkungen	Literaturstelle
Hornträger (Bovidae)					
Mufflon (<i>Ovis ammon</i> <i>musimon</i>)	6,2 5,6 4,0 7,0	5-6 2	50 20 (75)	Altschaf Jungtier Sedation subkutane Injektion nur taumelnder Gang	SEIDEL (1971) HÖNICH (1970)
Vierhornschaf	3,0-6,0 3,3	4		gute Analgesie	BAUDITZ (1972) LINDAU und GORGAS (1969)
Steinbock (<i>Capra ibex</i>)	3,0-4,0 0,6-0,7			kein Niederlegen, läßt sich nicht ergreifen Toleranz	BAUDITZ (1972) LINDAU und GORGAS (1969)
Wisent (<i>Bison bonasus</i>)	5,0		40	Analgesie, Muskel- relaxation und Seda- tion nach 15 Minuten	PESHIN und KUMAR (1979)
Büffel (<i>Babalus</i>)	0,22				BAUDITZ (1972)
Riedböcke (<i>Reduncinae</i>)	2,0				
Uganda-Kob (<i>Adenota kob</i> <i>thomasi</i>)	1,0				
Nyala (<i>Tragelaphus</i> <i>angasi</i>)	3,0				
Kuhantilope (<i>Alcelaphus</i> <i>buselaphus</i>)	2,0-4,0				
Gazelle (<i>Gazella</i>)	4,0-10,0				
Kudu (<i>Tragelaphus im-</i> <i>berbis</i>)	3,0				
Nilgau (<i>Baselaphus</i> <i>nilgau tragocamelus</i>)	3,0 5,0-5,8	3-4	180-190	Sedation	SEIDEL (1971) GAUCKLER und KRAUS (1970)
Antilopen (<i>Gazellini</i>)	0,9-1,25				

Nebenwirkungen nach Xylazininjektion, ähnlich denen bei domestizierten Ungulaten werden auch bei Wildungulaten gesehen. GIBSON et al. (1982) stellen auch beim Weißwedelhirsch Atemdepression fest. HIME und JONES (1970) messen vor allem beim Elch Apnoe bis zu 45 Sekunden.

Salivation ist ebenfalls ein häufiges Begleitsymptom (HIME und JONES, 1970; GAUCKLER und KRAUS, 1970; SEIDEL, 1971; ROUGHTON, 1975), dagegen werden Regurgitation von Panseninhalt oder Tympanien nicht gesehen (HIME und JONES, 1970; SEIDEL, 1971; ROUGHTON, 1975).

Die rektale Körpertemperatur nimmt für mehrere Stunden ab (GAUCKLER und KRAUS, 1970; GIBSON et al., 1982).

Xylazin ist für Wildtiere ein geeignetes Anaesthetikum. Laut BAUDITZ (1972) besitzt es bei Wildtieren eine große therapeutische Breite, die nach ROUGHTON (1975) auch bei achtfacher Überdosierung noch keine nachteiligen Nebenwirkungen zeigt. WIESNER (pers. Mttlg.) betont jedoch, daß der Dosierungsspielraum sehr stark von der Tierart abhängt. So reagieren z.B. Gamsen, Steinböcke und Antilopen sehr empfindlich auf Xylazin und würden keinesfalls eine achtfache Überdosierung überleben. Auffällig ist bei Reh und Mufflon die lange Aufwachphase (SCHULZE et al., 1976; BOEVER und PALUCH, 1974) und eine auffällige Empfindlichkeit für hohe Dosen bei Antilopen (GAUCKLER und KRAUS, 1970; GOELTENBOTH und KLÖß, 1970). BAUDITZ (1972) betont die Möglichkeit eines ungefährlichen, uneingeschränkten, wiederholten Einsatzes von Xylazin, welches zudem keine den Morphinderivaten vergleichbare Vorsichtsmaßnahmen erfordert.

2.2.5. Xylazin als Kombinationsanaesthesie bei Wildungulaten

- Xylazin/Fentanyl

Die Arbeitsgruppe um HAIGH (1976/77) setzt diese Anaesthesie bei der afrikanischen Bongoantilope und bei Elchen ein. Die Herz- und Atemfrequenzabnahme halten sich in physiologischen Grenzen. Die Anaesthesie wird für gut befunden.

- Xylazin/Etorphin

Bei Vergleichen verschiedener Tranquilizer unter Etorphin-Anaesthesie gibt HARTHOORN (1972) Xylazin den Vorzug. Aggressivität, Aufregung und Fluchtverhalten werden gedämpft. BUSH et al. (1976) werten diese Kombination als gut für kleine und große Eingriffe bei der Giraffe, warnen jedoch vor höheren Dosen, die bei dieser Tierart in der Aufwachphase schnell zu Ataxie führen.

Nur minimale respiratorische Azidose können SMELLER et al. (1976) beim Davidshirsch unter dieser Anaesthesie feststellen.

GASAWAY et al. (1978) betonen bei Elchen die große Toleranzbreite dieser Anaesthesie, die zudem nur geringe Atemdepression verursacht und nur selten zu Regurgitation von Pansensaft führt. Die Dauer der Anflutungsphase beträgt 16 Minuten, die mittlere Immobilisationsdauer 35 Minuten. Die Erholungszeit ist kurz.

WIESNER et al. (1982) kombinieren die Anaesthetikamischung Etorphin/Azepromazin (Immobilon^(R)) mit Xylazin, da die vorhandene Azepromazinkonzentration für die sedative Wirkung unbefriedigend bleibt. Bei Zooungulaten erweist sich diese Kombination als gut bis sehr gut. Die große Toleranzbreite, das Fehlen von Exzitationen und Muskelkrämpfen sind gewünschte Eigenschaften einer Wildtieranaesthesie.

- Xylazin/Ketamin

WIESNER (1975, 1977) empfiehlt eine Kombination von Xylazin und Ketamin, genannt "Hellabrunner Mischung", die, mit Blasrohr oder Blasrohrgewehr appliziert, bei Säugern, Vögeln und Reptilien sehr gute anaesthetische Ergebnisse bei rascher Einsatzbereitschaft ergibt.

Die operationstolerante Phase mit guter Muskelrelaxation hält 45 - 60 Minuten an und läßt sich durch intramuskuläre oder intravenöse Ketamingaben verlängern. Das Herz-Kreislauf-System kann mit Effortilgaben und Sau-

erstoffduschen unterstützt werden (WIESNER und VON HEGEL, 1985).

Die Nachteile liegen bei Wiederkäuern in Tympaniegefahr, Lähmung von Zunge und Pharynx. Letzteres erschwert das Einführen einer Magen-Schlund-Sonde. Antilopen sind besonders anfällig für Aspirationspneumonie. In der Nachschlafphase ist daher auf die Kopf-Brustlage der Tiere zu achten.

RICHTER (1977) mißt beim Moschusochsen unter dieser Anaesthetie herabgesetzte Herz- und Atemfrequenzwerte, die sich jedoch in physiologischen Grenzen halten. Nach VAN DER EEMS und BROWN (1986) bewirkt Xylazin beim Weißwedelhirsch Appetitlosigkeit.

Bei domestizierten Boviden (Schaf) schlagen ERHARDT et al. (1979) diese Kombination vor. Zuerst wird Xylazin intramuskulär injiziert, 10 Minuten darauf Ketamin in intravenöser Injektion. Die Anaesthesiedauer von 20 Minuten kann durch weitere intravenöse Ketamingaben verlängert werden.

KELLER und BAUMANN (1978) empfehlen die Kombination bei Ziegen für längere Eingriffe. Die Anaesthesiedauer beträgt 50 - 85 Minuten, die Aufwachphase 90 - 120 Minuten.

WATERMAN (1984) prämediziert Kälber mit Xylazin und appliziert 10 Minuten später Ketamin. Sie mißt bei weiblichen Tieren signifikant verlängerte Anaesthesiedauer und betont, daß durch den negativen inotropen Effekt, verursacht von Xylazin die Umverteilung jeder Droge im Körper verzögert wird.

2.2.6. Antagonisierung von Xylazin

Xylazin kann durch Tolazolin, Yohimbin, 4-Aminopyridin und Doxapram teilweise oder vollständig antagonisiert werden.

- Tolazolin (Priscol^(R))

Die Substanz, ein Imidazolinderivat, wirkt als kompetitiver α_2 -Rezeptorblocker. Die Folge ist eine zentrale und periphere Noradrenalinfreisetzung. Zusätzlich weist Tolazolin, chemisch ähnlich strukturiert wie Histamin, histaminartige Wirkung auf (MALTA et al., 1980).

HAFNER (1988) wendet Tolazolin bei Zooungulaten unter Ketamin/Xylazin-Anaesthesie an. Die Tiere erwachen durchschnittlich nach 2 Minuten und stehen sofort sicher. Es kommt zu einer kurzfristigen Kreislaufstimulation, die Hypoxämie wird jedoch fast nicht verbessert.

- Yohimbin, ein Indol-Alkaloid, ist ein selektiver, kompetitiver α_2 -Antagonist (DOXEY et al., 1984). Durch Blockade von α_2 -Adrenorrezeptoren kommt es zu einer vermehrten Noradrenalin ausschüttung.

Mit Yohimbin alleine stellen JESSUP et al. (1983, 1985a,b), und HAFNER (1988) bei Wildungulaten unter Ketamin/Xylazin-Anaesthesie unbefriedigende Ergebnisse fest. Es werden zwar die sedierende Komponente von Xylazin und die Atemdepression vorübergehend antagonisiert, jedoch bleibt der Ketaminanteil der Anaesthesie bestehen. Somnolenz, Niedergehen und Sedationsrückfälle sind häufige Nebenwirkungen.

- 4-Aminopyridine blockiert durch interzelluläre Anlagerung an die Kalium-Kanäle von erregbaren Zellmembranen den Kaliumausstrom. Es kommt in der Folge zu einer vermehrten Acetylcholinfreisetzung und dadurch zu einer verbesserten Reizübertragung an den motorischen Endplatten. Die Folge sind Muskeltremor, Krämpfe, Unruhe

und Aggressivität. Die Insulinausschüttung in den Langerhansschen Inseln wird gesteigert (BOWMAN, 1982).

4-Aminopyridine, kombiniert mit Yohimbin, setzen RENECKER und OLSON (1985) und HAFNER (1988) bei Zoo- und Wildungulaten unter Ketamin/Xylazin-Anaesthesie ein und bewerten die Antagonisierung als gut.

- Doxapramhydrochlorid, ein Analeptikum, welches das Atemzentrum im ZNS und den Herz-Kreislauf stimuliert (RENECKER und OLSON, 1985), hebt nach BUSH et al. (1976) die Ataxie und Bradypnoe auf.

2.3. Diprenorphin

2.3.1. Chemie

Das Opioid Diprenorphin-M-50-50, N-(Cyclopropylmethyl)-6,7,8,14-tetrahydro-7- α -(1-hydroxy-1-methylethyl)-6,14-endo-etha-nonoripavine-Hydrochlorid (ALFORD et al., 1974) ist ein Etorphinderivat, von dem es sich durch Substitution der Methylgruppe am Stickstoff in Position 17 mit einer Cyclopropylmethylgruppe, unterscheidet (FREYE et al., 1983a).

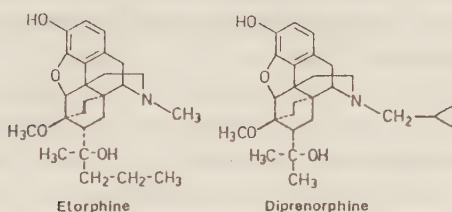


Abb. 3: (FREYE et al., 1983a)

2.3.2. Handelsform

Die durch 0,001% Methylenblau gefärbte Lösung enthält pro ml 3 mg Diprenorphinhydrochlorid und 0,1% Chlorocresol. Originalpackung: Revivon^(R) enthält 2 · 10,5 ml.

Es wird von der Firma C-VET, Bury St. Edmunds, E.E.C., als Immobilon^(R)-(Etorphin/Azepromazin-) Antagonist vertrieben (C-VET Ltd., 1983).

2.3.3. Pharmakologie

2.3.3.1. Wirkungsmechanismus im Zentralnervensystem

GILBERT und MARTIN et al. (1976) beschreiben in ihrem Rezeptorenmodell Opiode als exogene und endogene Substanzen mit opiatähnlicher Wirkung. Ihre Eigenschaften hängen von der Affinität zu verschiedenen Rezeptoren, der Bindungsintensität, der kompetitiven oder verdrän-

genden Potenz sowie ihrer intrinsic-Aktivität ab (FREYE et al., 1983b).

Nach SCHULZ und EHRENREICH (1985) besitzt der Organismus mindestens vier verschiedene Opioid-Rezeptortypen, die mit μ , K, δ und ϵ bezeichnet werden.

Nach FREYE et al. (1983b) bewirkt der μ -Rezeptortyp Euphorie, Hypothermie, supraspinale Analgesie sowie Atemdepression und Bradykardie. Der K-Rezeptortyp vermittelt Sedation und spinale Analgesie, der δ -Rezeptortyp Dysphorie, respiratorische und vasomotorische Stimulation. Der ϵ -Rezeptortyp ist (ebenso wie der μ -Rezeptortyp) für das Schmerzempfinden auf supraspinaler Ebene verantwortlich.

In vitro zeigt Diprenorphin zu drei Rezeptortypen gleich wirksame Affinität: zu den μ - oder Morphinrezeptoren, den δ - oder Enkephalinrezeptoren und zu den K- oder Benzomorphon-Rezeptoren (CHANG et al., 1981). Nach ihrer jeweiligen Wirkung werden die Opiate in Agonisten, Agonist-Antagonisten und Antagonisten unterteilt (RUST, 1983). Opioidagonisten werden an Opioidrezeptoren gebunden und bewirken durch ihre Interaktion eine spezifische Aktivierung der Rezeptorzelle, während Opioidantagonisten durch ihre Bindung an die Opioidrezeptoren spezifische Rezeptorzellwirkungen unterbinden oder aufheben. Agonist-Antagonisten können an verschiedenen Opioidrezeptoren die eine oder andere Wirkung hervorrufen.

Der Antagonist Diprenorphin reagiert am Wirkungsort kompetitiv, das heißt, er konkurriert am Rezeptor mit einem Opioidagonisten um die Bindung und verhindert durch seine höhere Affinität für die Zeit seiner Interaktion ein Auslösen der Wirkung des Agonisten, oder hebt sie durch seine Bindung auf (FORTH et al., 1980). In Dosen ab 40 $\mu\text{g/kg}$ KGW bewirkt Diprenorphin bei im Wachzustand injizierten Hunden Sedation, ab 80 $\mu\text{g/kg}$ KGW schlafähnlichen Zustand mit entsprechenden EEG-Veränderungen (FREYE et al., 1983b). Das heißt, das EEG

zeigt mit zunehmender Somnolenz eine Abnahme der Frequenz. Ähnliche Werte werden während des physiologischen Schlafs gemessen (SCHEUNERT und TRAUTMANN, 1976). Diprenorphin vermittelt also am K-Rezeptortyp Sedation, eine agonistische Eigenschaft, während es andererseits die Atemdepression und die Schmerzlinderung aufhebt. Es wird daher als Agonist-Antagonist bezeichnet.

2.3.3.2. Wirkung auf Herz und Kreislauf

HILLIDGE und LEES (1976) anaesthetisieren Ponies mit Etorphin/Azepromazin (Immobilon^(R)) und antagonisieren mit Diprenorphin. Die durch die Anaesthesie verursachte Bradykardie geht nach Antidotgabe sehr schnell auf Ausgangswerte zurück, kann jedoch auch in Tachykardie mit Herzrhythmie übergehen. Den Grund hierfür sehen die Autoren in der plötzlichen Reizung des Sympathikus. Dies könnte die Ursache für ein ventrikuläres Herzflimmern und möglichen Kollaps des Herzkreislaufs nach Diprenorphinapplikation sein.

HERMANSEN und LARSEN (1974) bestätigen diese Untersuchungen am Hund, BECKER und BEGLINGER (1980) am Göttinger Zwergschwein. Das durch Etorphin/Azepromazin verminderte Herzzeitvolumen und der reduzierte totale periphere Widerstand zeigen nach Diprenorphingabe wieder Normalwerte an. Der durch Etorphin/Azepromazin signifikant verminderte Blutdruck wird dagegen durch Diprenorphin noch verstärkt (HILLIDGE und LEES, 1976; BECKER und BEGLINGER, 1980).

2.3.3.3. Wirkung auf die Atmung

Opioidinduzierte Atemdepression kann durch Diprenorphin erfolgreich bekämpft werden. So berichten HILLIDGE und LEES (1976) und BECKER und BEGLINGER (1980) von mit Etorphin/Azepromazin anaesthetisierten Ponies und Göttinger Zwergschweinen, deren hochsignifikante Sauerstoffpartialdruckabnahmen durch Verabreichung von Di-

prenorphin sehr schnell korrigiert werden. Der stark erhöhte Kohlendioxidpartialdruck nimmt deutlich ab. Auch der abgefallene arterielle pH-Wert steigt wieder auf das Ausgangsniveau an.

2.2.3.4. Aufnahme und Verteilung

Es ist anzunehmen, daß Diprenorphin kurz nach intravenöser Applikation größten Teils ins zentrale Nervensystem diffundiert. So zeigen Versuche von SADÉE et al. (1982) an Ratten, injiziert mit H^{3+} -markiertem Diprenorphin, daß die anschließend homogenisierte Gehirnmasse bereits 80% des markierten Diprenorphin gebunden hat. Die Dosis, die in vivo 50% der Rezeptoren im Gehirn besetzt, entspricht derselben Dosis, die 50% der Analgesiewirkung von Opiaten antagonisiert. Das spricht für eine vollständige Antagonisierung der μ -Rezeptorwirkung durch Diprenorphin.

DUCKER und BOYD (1972) beobachten bei mit Etorphin anaesthetisierten Schafen 2 - 3 Minuten nach Diprenorphingabe wieder physiologisches Koordinationsverhalten. FISKEER et al. (1982) beschreiben bei Ratten, die Etorphin/Azepromazin-Anästhesie bereits 5 - 7 Minuten nach Diprenorphinapplikation als vollständig antagonisiert. In der Aufwachphase werden keine Exzitationen gesehen.

Diese Untersuchungen bestätigen ALFORD et al. (1974), die freilebende und in Gefangenschaft lebende Boviden, Cerviden, Equiden und Boviden ebenfalls mit Etorphin anaesthetisieren. Die angegebene Diprenorphindosis entspricht der zweifachen Menge der Etorphindosis. 5 - 10 Minuten nach intravenöser Diprenorphingabe sind alle Depressionseffekte von Etorphin antagonisiert. Sie erachten Diprenorphin wirksamer als Nalorphin.

Die Wirksamkeit von Diprenorphin entspricht der zweifachen von Nalorphin (FREYE et al., 1983a), die Wirkungsdauer ist ebenfalls wesentlich länger (TAKEMORI et al., 1972).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit soll zum einen die Erarbeitung einer verbesserten Anaesthesiemethode mit Carfentanyl/Xylazin bei Wildungulaten durch Distanzimmobilisation (Telinject) sein, zum anderen werden die Möglichkeiten einer Antagonisierung des Opiatanteils dieser Anaesthesie mit Diprenorphin untersucht. Diese Untersuchungen sollen im Labor unter standardisierten Bedingungen durch die Erstellung von Parametern von Atmung und Kreislauf genauer charakterisiert werden.

3.2. Material und Methodik

3.2.1. Medikamente

- 3.2.1.1. Carfentanyl (R 33799, JANNSEN Pharmaceutica, Belgium)
3 mg Carfentanylbasis sind in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung enthalten.
- 3.2.1.2. Xylazin (Rompun^(R), BAYER, Vetmedica)
Xylazin wird als 5%ige Lösung verwendet (500 mg Xylazinhydrochlorid in 10 ml Lösungsmittel).
- 3.2.1.3. Hyaluronidase (Kinetin^(R), SCHERING)
150 IE des lyophilisierten Hyaluronidasepulvers werden in der jeweiligen Anaesthetikumlösung aufgelöst.
- 3.2.1.4. Diprenorphinhydrochlorid (Revivon^(R), C-Vet, E.E.C.)
Die Lösung enthält 3,0 mg/ml Diprenorphinhydrochlorid

3.2.2. Untersuchungsreihe A

3.2.2.1. Tiere

Boviden und Cerviden des Tierparks Hellabrunn, München:
An Vertretern dieser Tiergruppe wird für Routinebehandlungen (siehe Tabelle 3.1 bis 3.3, S. 41-43), die eine

Anaesthesie erfordern, eine Carfentanyl/Xylazin-Immobilisierung vorgenommen. Im Verlauf der Anaesthesie werden die Herz-Kreislauf- und Atemparameter sowie Reflexe und Nebenwirkungen ermittelt.

Die Paarhufer werden in 7 Tiergruppen gegliedert (siehe Tabelle 3.1 bis 3.3, S. 41-43):

Anaesthesierte Paathuher des Tierparks Hellabrunn

Tabelle 3.1

Familie	Unterfamilie	Art	Alter (Jahre)	Geschlecht	Gewicht Kg/KGW	Grund der Anaesthesie
Anzahl der Gruppenmit- glieder (n)				männl. (m) weibl. (w)		
Hirsche (Cervidae) n=7	Elchhirsche (Alcinae)	Elch (Alces alces)	1. 3 2. 5 3. 6 4. 2,5 5. 3	m m m m m	230 250 280 200 280	Klaufenkorrektur, Umsetzung und Endoparasiten- therapie
		Echthirsche (Cervinae)	6. 2 7. 1,5	w w	100 120	Nachgeburtsabnahme Fehlschuß
	Ziegenartige (Caprinae)	Mufflon (Ovis ammon musimon)	1. 3 2. 2,5	w w	30 29	Endometritis- therapie
		Bezoarziege (Capra aega- grus)	3. 4	m	35	Klaufenkorrektur
	Alpen- steinbock (Capra ibex ibex)	Markhor (Capra fal- coneri)	4. 3 5. 2 6. 1,5	w m m	35 60 55	Klaufenkorrektur und Umsetzung zusätzl. Abszeß- spaltung
			7. 14 8. 12	m m	85 85	Klaufenkorrektur und Impfung
Hornträger (Bovidae) n=8						

Anaesthesierte Paarhufer des Tierparks Hellabrunn

Tabelle 3.2

Familie	Unterfamilie	Art	Alter (Jahre)	Geschlecht	Gewicht Kg/KGw	Grund der Anaesthesie
Anzahl der Gruppenmit- glieder (n)				männl. (m) weibl. (w)		
n=2	Rinder (Bovinae)	Yak (Bos mutus grunniens) Urähnliches Rind (Bos primi- genius primigenius)	1. 14 2. 3	w w	300 400	Fadenextraktion einer Dammaht Dammrißkorrektur
n=2	Waldböcke (Trage- laphinae)	Nvala (Tragelaphus angasie)	1. 1	m	65	Mandibular- abszeßspaltung
		Nilgau- antilope (Boselaphus trago- camelus)	2. 5 Mon.	m	78,5	Abszeßspaltung
n=2	Riedböcke (Reduncinae)	Defassa- Wasserbock (Kobus ellipsi- prymnus defassa)	1. 5 Mon. 2. 2 Woch.	m m	53 21	Allgemeinuntersuchung Entnahme einer Hautprobe Schwanzteillamputation

Anaesthetisierte Paarhufer des Tierparks Hellabrunn

Tabelle 3.3

Familie	Unterfamilie	Art	Alter (Jahre)	Geschlecht	Gewicht	Grund der
Anzahl der Gruppenmit- glieder (n)				männl. (m) weibl. (w)	Kg/KGW	Anaesthesie
n=1	Kuhantilopen (Alcelaphinae)	Bunthock (Damaliscus dorcass dorcass)	1. 14	m	62	Allgemeinunter- suchung, da sich Zustand zunehmend verschlechtert
n=5	Gazellen- artige (Antilopinae)	Edmigazelle (Gazella gazella)	1. 20 Mon. 2. 8	m m	12 29,7	Diagnostik, da Zustand sehr schlecht Euthanasie wegen purulenter Arthritis
		Mhor- Gazelle (Gazella dama mhor)	3. 7 Mon. 4. 10	w m	19,4 63	Bronchopneumonie Euthanasie wegen chronischer Cox arthrose
		Schwarz- fersen- antilope, Impala (Aepyceros melampus)	5. 3	w	38	Zahnextraktion zahnfachspulung

3.2.2.2. Untersuchungsablauf

Das zu anaesthetisierende Tier wird möglichst 24 Stunden vor Behandlung von seinen Artgenossen getrennt und separat im Stall oder Gehege ohne Futter, nur mit Trinkwasser versorgt, gehalten. Ein Wiegen der zu narkotisierenden Zootiere im Wachzustand ist zumeist nicht möglich, daher ist man bei der Dosisberechnung der Injektionsanaesthetika auf frühere Aufzeichnungen über den einzelnen Patienten oder aber auf Schätzungen des Körpergewichts angewiesen.

Die in dieser Arbeit angegebenen Dosierungsangaben beziehen sich auf das während der Immobilisierung ermittelte Körpergewicht. Die Dosierung von Carfentanyl wird aus früheren Veröffentlichungen (HOFMEYR, 1977; DE VOS 1978; STANLEY et al., 1984; WIESNER et al. 1984a; WIESNER und VON HEGEL, 1985) sowie aus Erfahrungswerten, die im Tierpark Hellabrunn (WIESNER, pers. Mttlg.) empirisch gesammelt werden konnten, abgeleitet. Man geht bei Cerviden und Boviden von einer Initialdosis zwischen 0,002 mg und 0,007 mg aus (siehe Tabelle 4, S. 47).

Da Carfentanyl in der Anflutungsphase der Anaesthesie verschieden starke Exzitationen hervorruft und zum Teil auch während der gesamten Anaesthesiedauer keine befriedigende Muskelrelaxation und Sedation bewirkt (HOFMEYR, 1977; DE VOS 1978; SCHOLZ, 1980; OBERHUBER, 1981; WIESNER et al., 1984a; WIESNER und VON HEGEL, 1985), wird es mit Xylazin (Rompun^(R)) im Sinne einer belastbaren Allgemeinanaesthesie kombiniert.

Als Dosierungsrichtlinie für Xylazin werden die Mengenangaben verwendet, die für die Kombinationsanaesthesie Immobilon^(R) und Xylazin erarbeitet worden sind (WIESNER et al., 1982; WIESNER und VON HEGEL, 1985). Die Dosis reicht von 0,05 bis 0,12 mg pro kg Körpergewicht Xylazin (siehe Tabelle 4, S. 47).

Jedem Injektat werden 150 IE Hyaluronidase (Kinetin^(R)) zugesetzt, um durch dessen "Spreading-effect" auch bei

ungünstigem Beschuß (Unterhautgewebe) eine möglichst schnelle Resorption der Injektionsanaesthetika zu gewährleisten und damit die Initialphase zu verkürzen (HATLAPA und WIESNER, 1982; WIESNER et al., 1984a; WIESNER und VON HEGEL, 1985).

Aus ballistischen Gründen wird bei geringen Anaesthetikamengen der Pfeil immer mit 0,9% Kochsalz aufgefüllt. Die Distanzimmobilisierung wird mittels Telinject Blasrohr oder Telinject-Blasrohrgewehr durchgeführt. Diese Kaltgas-Projektoren minimieren die Gewebetraumatisierung (WIESNER, 1975; HATLAPA und WIESNER, 1982).

Vor Versuchsbeginn wird dafür gesorgt, daß die Streßfaktoren für den Patienten so gering wie möglich gehalten werden, daher wird der Beschuß aus einem Versteck vorgenommen. Das Tier wird von der Seite so beschossen, daß eine möglichst große Muskelmasse getroffen wird. (Muskulatur der Keule, dorsale Halsmuskulatur, Rücken oder Schulterblattpartien).

Bis zum Niederlegen wird der Patient weiterhin aus dem Versteck, um Beunruhigung möglichst auszuschließen, beobachtet. Sobald man sich dem liegenden Tier genähert und dieses fixiert hat, werden dessen Augen mit einem Tuch verdeckt, um Streßfaktoren, die durch optische Reize entstehen, auszuschalten.

Das Tier wird so schnell wie möglich in Brustlage mit Kopfhochlagerung gebracht, um Aspirationen zu vermeiden.

Während der gesamten Anaesthesiedauer werden die in Kapitel 3.2.2.4. beschriebenen Parameter in Abhängigkeit von der Zeit dokumentiert.

Antagonisierung:

Das Antidot Diprenorphin (Revivon^(R)) wird bei jedem anaesthesierten Patienten nach Beendigung der Manipulation (siehe Tabelle 4, S. 47) sowie bei Anzeichen für eine zu tiefe Anaesthesie (Reflexlosigkeit, Atemdepres-

sion, Kreislaufdepression) intravenös in die Vena jugularis externa injiziert.

Gleichzeitig wird zusätzlich eine geringe Menge Diprenorphin subcutan als Depot gesetzt (siehe Tabelle 4, S. 47), um einem hepatozyklischen Effekt und daraus resultierenden Exzitationszustand, der bei Immobilisierungsanaesthesien bei Equiden beobachtet wurde (WIESNER, et al., 1982, 1984b; WIESNER und VON HEGEL, 1985), vorzubeugen. Inwieweit mit diesem hepatozyklischen Effekt auch beim Wiederkäuer gerechnet werden muß, ist nicht geklärt. Erfahrungen, die in Schweden in freier Wildbahn an Elchen gemacht wurden, sprechen zumindest bei dieser Spezies für das Auftreten eines solchen Phänomens (WIESNER, pers. Mttlg.).

Bei Bestimmung der Antidot-Dosis werden obengenannte Veröffentlichungen sowie die Erfahrungswerte von WIESNER (pers. Mttlg.) zugrundegelegt. Es wird folgender Richtwert festgelegt:

Carfentanyl-dosis gesamt in Milligramm multipliziert mit dem Faktor 5 ist Diprenorphindosis gesamt in Milligramm (siehe Tabelle 4, S. 47).

Nach der Antagonisierung wird das Tier weiterhin möglichst unauffällig beobachtet, bis sein Verhalten wieder ungestört ist. Die drei darauffolgenden Stunden wird die Überwachung fortgesetzt. Weitere 24 Stunden wird regelmäßig nach dem Patienten gesehen, um einen eventuellen Anaesthesierückfall (Relapse) frühzeitig zu erkennen.

Sicherheitsmaßnahmen:

Naloxon sollte immer als Antidot für Menschen griffbereit sein, um Unfällen wie versehentliche Selbstinjektion oder Schleimhautkontakt mit dem hochpotenten Carfentanyl entgegenwirken zu können (ORR, 1977; GOODRICH, 1977).

Anaesthesie-/Antidot-Dosierung der Paarhufer des Tierparks Hellabrunn

Tabelle 4

Art	Alter (Jahre)	Geschlecht männlich (m)	Gewicht Kg/KGW	Carfantanyl i.m. mg/Kg	Xylazin i.m. mg/Kg	Diprenorphin mg/KGW mg/KGW i.v. s.c.
Elch	3	m	230	0,0039	0,043	4,5
	5	m	250	0,0036	0,04	1,5
	6	m	280	0,00357	0,036	4,5
	2,5	m	200	0,004	0,05	5,0
Milu	3	m	280	0,00321	0,036	4,0
	2	w	100	0,002	0,05	1,5
	1,5	w	120	0,002	0,0416	13,5
	3	w	30	0,0048	0,167	1,0
Mufflon	1,5	w	29	0,005	0,145	0,1
Bezoarziege	4	m	35	0,00245	0,172	0,725
Markhor	3	w	35	0,0049	0,057	0,35
Alpensteinbock	2	m	60	0,00287	0,143	0,43
	1,5	m	55	0,00312	0,083	0,1
	14	m	85	0,00426	0,09	0,86
	12	m	85	0,004	0,059	0,1
Yak	14	m	300	0,005	0,059	1,8
"Ur"	3	w	400	0,003	0,066	0,35
Nyala	1	m	65	0,0046	0,05	1,5
Nilgau	5 Monate	m	78,5	0,00203	0,514	1,5
Defassa-	5 Monate	m	53	0,0066	0,0636	0,8
Wasserbock	2 Wochen	m	21	0,00571	0,0754	0,2
Buntbock	14	m	62	0,00387	0,095	1,75
Edmigazelle	20 Monate	m	12	0,00708	0,08	0,6
Mhorr-	8	m	29,7	0,00538	0,33	0,1
Gazelle	7 Monate	w	19,4	0,0044	0,1346	0,3
Impala	10	m	63	0,004285	0,206	0,43
	3	w	38	0,0063	0,095	0,1
				0,132	6,0	1,2
					5,0	0,2

Mittelwerte

$$\bar{X} = 0,004146 \pm 0,001362$$

$$\bar{X} = 0,10993 \pm 0,10408$$

* + = werden schmerzlos getötet

3.2.2.3. Versuchsanordnung

Da es sich bei den Wildtieranaesthesien nicht um Tierversuche handelt, sondern um Anaesthesien im Rahmen von diagnostisch-therapeutischen Maßnahmen an einzelnen Wildungulaten im Tierpark Hellabrunn, können die Untersuchungsanordnung und die Anaesthesiedauer nicht wie im klassischen experimentellen Versuch normiert werden. Die Anaesthesiedauer richtet sich ausschließlich nach der jeweiligen diagnostisch-therapeutischen Manipulation am Einzeltier. Nach deren Beendigung wird der Morphinanteil der Anaesthesie antagonisiert. Es ergibt sich ein Untersuchungsablauf, der sich in fünf Phasen gliedert:

(Innerhalb der Phasen werden alle 1 - 3 Minuten die Messungen zu Kreislauf und Atmung sowie die Reflexprüfungen durchgeführt.)

Anflutungsphase:

- | | |
|------------|--|
| (1. Phase) | Sie entspricht der Zeit von der Distanzinjektion bis zum Niedergehen des Tieres. |
|------------|--|

Oberflächliche Anaesthesie:

- | | |
|------------|---|
| (2. Phase) | Zeitspanne zwischen Niedergehen und Bewußtlosigkeit mit Schmerzausschaltung und Relaxation (Chirurgische Toleranz). |
|------------|---|

Tiefe Anaesthesie:

- | | |
|------------|---|
| (3. Phase) | Eigentliche chirurgische Toleranz (Bewußtlosigkeit, Schmerzausschaltung, Relaxation). |
|------------|---|

Aufwachphase:

- | | |
|------------|--|
| (4. Phase) | Zeitintervall zwischen Ende der chirurgischen Toleranz nach Antagonisierung und ersten positiven Aufstehversuchen. |
|------------|--|

Rekonvaleszenzphase:

- | | |
|------------|---|
| (5. Phase) | Sie beginnt mit den ersten positiven Aufstehversuchen und endet mit dem unauffälligen artgerechten Verhalten. |
|------------|---|

3.2.2.4. Parameter

Im Tierpark Hellabrunn werden bei den anaesthetisierten Tieren folgende Parameter in Abhängigkeit von der Zeit ermittelt:

- 3.2.2.4.1. Die Herzfrequenz und der Herzrhythmus werden durch Auskultation mit einem handelsüblichen Stethoskop erfaßt.
- 3.2.2.4.2. Die Atemfrequenz wird durch Adspektion ausgezählt.
- 3.2.2.4.3. Die Pulsqualität wird durch Palpation der Arteria facialis oder der Arteria femoralis beurteilt.
- 3.2.2.4.4. Der Kapillarkreislauf wird durch Beobachtung der Gefäße von Sklera und Mundschleimhaut überprüft. Die Kapillarfüllungszeit (KFZ in Sekunden) wird nach Dauermendruck auf die Oberlippenschleimhaut gemessen.
- 3.2.2.4.5. Reflexe
 - 3.2.2.4.5.1. Der Schluckreflex wird mechanisch durch leichtes Pressen des Larynx ausgelöst. Er ist positiv, wenn eine Schluckbewegung ausgeführt wird.
 - 3.2.2.4.5.2. Der Lidreflex wird durch leichte Berührung des medianen Augenwinkels ausgelöst. Er ist positiv, wenn eine Lidbewegung oder ein Lidschluß erfolgt.
 - 3.2.2.4.5.3. Der Ohrreflex wird durch leichtes Berühren der Ohrmuschel mit einer Kanüle ausgelöst. Er ist positiv bei leichtem Zucken des Ohrrandes bis hin zu Kopfschütteln.

3.2.2.4.5.4. Der Zwischenzehenreflex wird durch Kneifen der Zwischenzehenhaut mit einer chirurgischen Pinzette ausgelöst. Er ist positiv, wenn der Fuß zuckt oder zurückgezogen wird.

3.2.2.4.5.5. Der Cornealreflex wird ausgelöst, indem ein Tropfen physiologischer Kochsalzlösung mit Hilfe einer Einmalspritze auf die Cornea aufgebracht wird. Er ist positiv, wenn das Auge geschlossen wird.

3.2.2.4.6. Hautsensibilität

Die Sensibilitätsprüfung wird mit Hilfe einer Kanüle ausgeführt, indem über den gesamten Körper vereinzelt kleine Nadelstiche gesetzt werden. Eine positive Reaktion ist vorhanden, wenn die jeweilige Hautregion zuckt, oder das Tier sich bewegt.

3.2.2.4.7. Hypersensibilität auf akustische Reize (Hyperakusie)
Zeigt das Tier nach Geräuschen wie "in die Hände klatschen" oder Schläge auf Metall Zuckungen bis hin zu Kopfheben, so ist dieser Parameter positiv.

3.2.2.4.8. Kiefer- und Zungenbewegungen

Es werden sowohl Kieferbewegungen, Anspannung der Kiefermuskulatur sowie "Zähneknirschen" als auch Zungenbewegungen als Untersuchungsparameter registriert.

3.2.2.4.9. Opisthotonus

Ein in diesen Untersuchungen häufig beobachteter Parameter ist die opisthotone Kopfhaltung. Das Tier hält den Hals stark nach caudal gebogen.

3.2.2.4.10. Exzitation

Verstärkung der Reflexe, Tonuserhöhung der Muskulatur und Muskelzuckungen werden beobachtet. Es kann zu unwillkürlichem Kot- und Harnabsatz, verstärkter Atmung sowie zu Lautäußerungen und Erbrechen kommen.

3.2.2.4.11. Muskeltremor und Tonus

Muskelkontraktionen, die außerhalb der Exzitationsphase beobachtet werden, werden in der Untersuchung als selbständige Parameter miteinbezogen.

3.2.2.4.12. Muskelrelaxation

Dieser Parameter gilt als positiv, sobald die Skelettmuskulatur erschlafft ist.

3.2.2.4.13. Pupillenweite

3.2.2.4.14. Vorfall oder Sichtbarwerden der Nickhaut (Membrana nictitans)

3.2.2.4.16. Stehvermögen

3.2.2.4.15. Laufvermögen

3.2.2.4.17. Lautäußerung

3.2.2.4.18. Chirurgische Toleranz

Dieser Parameter wird an der Hautsensibilität, den vorhandenen Reflexen sowie dem Grad der Schmerzfreiheit bei chirurgischen Eingriffen gemessen. Zur Beurteilung werden 3 Stufen herangezogen: unzureichend, mäßig, ausreichend.

3.2.2.4.19. Sonstige Beobachtungen während der Anaesthesie und postnarkotischen Phase schließen Anaesthesienebenerscheinungen wie z.B. Salivation, Penisvorfall, Allogophagie, Paresen und Gangart ein.

3.2.2.5. Geräte und Apparaturen

3.2.2.5.1. Für die Distanzimmobilisation der Zootiere werden folgende Kaltgas-Projektoren mit Leichtprojektilen aus Plastik verwendet:

Telinject-Blasrohr (1m, 1,5m, 2m)

Telinject-Blasrohrgewehr (Typ Vario 4V, Firma Telinject, Veterinärmedizinische Spezialgeräte GmbH, Postfach 69, 6725 Römerberg 3, Bundesrepublik Deutschland).

Das Fassungsvermögen der Projektile beträgt 2,5ml. Für das Blasrohr werden Standardkanülen mit den Maßen $1.2 \cdot 38$ mm und für das Blasrohrgewehr Kanülen mit Stufenraste, Maße $1.5 \cdot 38$ mm verwendet.

- 3.2.2.5.2. Zum Wiegen der Tiere werden die im Tierpark Hellabrunn für Groß- und Kleintiere zur Verfügung stehenden Waagen benutzt.

3.2.3. Untersuchungsreihe B

Unter standardisierten Laborbedingungen sollen bei acht Hausziegen (*Capra aegagrus hircus*) (adult, männlich, 60 kg; adult, männlich, 34 kg; adult, weiblich, 33 kg; adult, weiblich, 34 kg, adult, männlich, 45 kg; adult, weiblich, 42 kg; 7 Monate, weiblich, 20 kg; 5 Monate, männlich, 21,5 kg) die Parameter des Kreislaufs und der Atmung vor, während und nach der Anaesthetie erhoben werden. Die Versuchstiere sind in guter physischer Verfassung und frei von klinisch erkennbaren Krankheitserscheinungen.

3.2.3.1. Versuchsaufbau und Versuchsanordnung

Versuchsvorbereitung:

Die Tiere werden vor Versuchsbeginn 24 Stunden nüchtern gehalten. In Kurzzeitanästhetie mit Alfentanil (0,03 mg/Kg KGW) und Etomidat (2 mg/Kg KGW) i.v. (ERHARDT, 1984a; TONZER, 1984) werden die Tiere intubiert und die Anaesthetie durch Inhalation mit N_2O/O_2 und Halothan fortgeführt.

Unter sterilen Bedingungen wird die Arteria carotis communis sinistra dargestellt, eröffnet und ein mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllter und verschlossener Silikonkatheter bis zum Aortenbogen vorgeschoben. Dieser Katheter dient zum einen der Abnahme von arteriellen Blutproben, zum anderen der Messung des systolischen und diastolischen Aortendruckes. Zu diesem Zweck wird der Katheter im Hauptversuch mit einem elektronenmagnetischen Druckaufnehmer verbunden.

In die präparierte Vena jugularis externa wird ebenfalls ein mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllter und verschlossener Silikonkatheter verlegt und in die Vena cava communis vorgeschoben.

Unter Röntgenkontrolle wird durch den Jugulariskatheter ein Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (Statham Modell SP 5007 7F) über den rechten Vorhof und

den rechten Ventrikel in die Arteria pulmonalis eingeschwenkt.

Abgesehen von venösen Blutprobenabnahmen, dient dieser Katheter zur Bestimmung von Herzfrequenz, Herzminutenvolumen, Pulmonalarteriendruck sowie pulmonal-kapilärem Verschlußdruck.

Die Katheter werden mit Haut-Knopfheften an der linken Halsseite fixiert und zusätzlich mit einem Netzverband geschützt.

Um einer Thrombenbildung an den Meßfenstern der Katheter vorzubeugen, werden die Tiere heparinisiert (200 IE/kg).

In ihren Stall zurückgebracht, werden die Tiere in der Aufwachphase beobachtet und bei den ersten Kaubewegungen der Tubus entfernt. Vier Stunden nach dem Erwachen werden an dem zu anaesthetisierenden Tier unter Vermeidung von Unruhe (die Augen werden verbunden) die Vorwerte, das heißt die Wachwerte, aller zu messenden Parameter abgenommen.

Daraufhin wird die bereits bei den Wildtieren beschriebene Carfentanyl/Xylazin-Anaesthesie in einer Dosierung von 0,0043 mg/kg KGW Carfentanyl und 0,11 mg/kg KGW Xylazin und 150 IE Kinetin, intramuskulär in die Muskelmasse des Musculus gluteus biceps ventral des Sitzbeinhöckers injiziert. Das Tier wird unmittelbar nach dem Niedergehen intubiert. Die Parameter werden während eines Zeitraums von 30 Minuten alle fünf Minuten abgenommen. Zur 30. Minute wird das Antidot Diprenorphin in der besprochenen Dosierung intravenös injiziert. Bei Minute 3, 8 und 13 nach Antagonisierung werden nochmals die Werte abgenommen.

3.2.3.2. Parameter

Bei den im Labor narkotisierten Tieren werden folgende Parameter gemessen:

3.2.3.2.1. Kreislaufparameter

Gemessene Parameter:

- Herzfrequenz:	HF	[min ⁻¹]
- systolischer arterieller Blutdruck:	P _{a syst}	[mmHg]
- diastolischer arterieller Blutdruck:	P _{a diast}	[mmHg]
- mittlerer arterieller Blutdruck:	P _{a mean}	[mmHg]
- Pulmonalarteriendruck:	P _{ap}	[mmHg]
- pulmonalkapillärer Verschlußdruck:	P _{cwp}	[mmHg]
- Herzzeitvolumen:	HZV	[ml·min ⁻¹]

Errechnete Parameter:

		HZV [ml·min ⁻¹]
- Herzzeitvolumen normiert:	HZV _{norm}	KGW [kg]
		HZV _{norm} [ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹]
- Schlagvolumen normiert:	SV	HF [min ⁻¹]
- peripherer systemischer		P _{a mean} [mmHg]·80
Gefäßwiderstand:	TSR	HZV _{norm} [ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹]
- totaler pulmonaler		P _{ap} P _{cwp} [mmHg]·80
Gefäßwiderstand:	TPR	HZV _{norm} [ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹]

3.2.3.2.2. Atmung und Blutgasanalysen

Gemessene Parameter:

- Atemfrequenz:	AF	[min ⁻¹]
- arterieller Sauerstoffpartialdruck:	P _{a O₂}	[mmHg]
- arterieller Kohlendioxidpartialdruck:	P _{a CO₂}	[mmHg]
- arterielle Wasserstoffionen-Konzentration:	pH _a	[-lg(H ₃ O ⁺)]
- arterielle Bicarbonat-Konzentration:	HCO ₃ ⁻	[mmol/l]
- arterieller Base Excess:	BE _a	[mmol/l]

- arterieller Haemoglobingehalt:	Hb _a	[Gew. %]
- venöser Haemoglobingehalt:	Hb _v	[Gew. %]
- arterieller Oxyhaemoglobingehalt:	HbO _{2a}	[Gew. %]
- venöser Oxyhaemoglobingehalt:	HbO _{2v}	[Gew. %]

Errechnete Parameter:

- arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz:

$$AVDO_2 = Hb_a \cdot 1,34 \cdot \frac{HbO_{2a}}{100} - Hb_v \cdot 1,34 \cdot \frac{HbO_{2v}}{100} \quad [mlO_2 \cdot 100ml^{-1} \text{ Blut}]$$

- pulmonale Shunt-Fraktion:

$$\text{Shunt, } \dot{Q}_s/\dot{Q}_t = \frac{100 - HbO_{2a}}{100 - HbO_{2v}}$$

3.2.3.3. Geräte und Apparaturen

Die im Institutslabor zu bestimmenden Kreislaufparameter werden mit folgenden Apparaturen gemessen.:

3.2.3.3.1. Der systolische, diastolische und mittlere arterielle Blutdruck ($P_{a\text{syst}}$, $P_{a\text{diast}}$, $P_{a\text{mean}}$) wird durch einen elektromagnetischen Druckaufnehmer (Blood Pressure Transducer Model P 23a, Firma Statham Instruments) sowie einen Druckverstärker (Firma Schwarzer & Co.) erfaßt.

3.2.3.3.2. Die Herzfrequenz (HF) wird mittels eines Cardiac-Rate-Monitors (Bedside Monitor, Type S 261102, Firma Schwarzer & Co.) gemessen.

3.2.3.3.3. Der Pulmonalarteriendruck (P_{ap}) sowie der pulmonal-kapilläre Verschußdruck (P_{cwp}) werden über einen

elektromagnetischen Druckaufnehmer (Trentec Mod. 800 S, Firma Benthley) sowie einen Druckverstärker (GP 471, Firma Schwarzer & Co) aufgezeichnet.

3.2.3.3.4. Das Herzzeitvolumen (HZV) wird mittels eines Swan-Ganz-Thermodilutionskatheters bestimmt und durch einen Cardiac Output-Computer (Firma Mennen, Greatbatch) ausgewertet.

3.2.3.3.5. Die arteriellen und venösen Blutgaswerte, Sauerstoffpartialdruck (P_{O_2}), arterieller und venöser Kohlendioxidpartialdruck (P_{CO_2}), die Wasserstoffionenkonzentration (pH), der Basenexzess (BE), die Bicarbonatkonzentration (HCO_3^-) werden mit einem Blutgas-Analyzer (IL 613 Digital-Bloodgas-Analyzer, Firma Instrumentation Laboratory) gemessen. Der Haemoglobin- (Hb) und der Oxyhaemoglobingehalt (HbO_2) werden mit dem CO-Oxymeter IL 282 (Instrumentation Laboratory) ermittelt.

3.2.4. Statistische Berechnung

Die folgenden Ergebnisbeschreibungen der Parameter basieren auf repräsentativen Mittelwerten ($\bar{x}$), Standardabweichungen (SD) und Standardfehlern (SE). Dafür werden für alle Meßparameter zu allen Meßzeitpunkten

$$\text{Mittelwert } \bar{X} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i$$

$$\text{Standardabweichung } SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

$$\text{und Standardfehler} \quad SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

berechnet.

Die Mittelwerte werden mit dem jeweiligen Kontrollwert (Vorwert zum Zeitpunkt der Anaesthetikainjektion) verglichen.

Hierzu wird der Rangtest von MANN und WITHNEY, basierend auf dem Test für unabhängige Stichproben nach WILCOXON, durchgeführt.

Dieser U-Test gibt den Vergleich zweier verteilungsunabhängiger Stichproben mit gleicher Verteilungsform wieder.

Zur Berechnung der Prüfgröße U bringt man die (m+n) Stichprobenwerte in eine gemeinsame aufsteigende Rangfolge, wobei zu jeder Rangzahl vermerkt wird, aus welcher der beiden Stichproben der zugehörige Wert stammt. Die Summe der auf Stichprobe 1 entfallenden Rangzahlen sei R_1 , die Summe der auf Stichprobe 2 entfallenden Rangzahlen R_2 .

$$U_1 = mn + \frac{m(m+1)}{2} - R_1$$

$$U_2 = mn + \frac{n(n+1)}{2} - R_2$$

$$U_1 + U_2 = m \cdot n$$

Die gesuchte Prüfgröße ist die kleinere der beiden Größen U_1 und U_2 . Die Irrtumswahrscheinlichkeit α wird bei diesen Untersuchungen als vorgewähltes Signifikanzniveau mit $\alpha = 0,05$ und $\alpha = 0,01$ angegeben, das heißt, das Signifikanzniveau liegt bei 5% bzw. 1%.

Es ist ein Stichprobenwert signifikant, wenn $0,05 \geq p$
> 0,01 und hochsignifikant, wenn $0,01 \geq p > 0,001$
(SACHS, 1984).

3.2.5. Statistische Auswertung

3.2.5.1. Versuchsreihe A

Da bei den Wildtieren die Anaesthesiedauer von Fall zu Fall sehr große Schwankungen aufweist, wird der Untersuchungszeitraum wie besprochen in 5 Phasen gegliedert. Für die Parameter Atem- und Herzfrequenz wird in jeder Phase ein repräsentativer Phasenmittelwert (PM) prozentual in Abhängigkeit von Zu- und Abnahme errechnet, wobei der erste zu messende Wert nach Anaesthetikainjektion als Kontrollwert mit 100% anzusehen ist.

Die Reflexerhaltungsdauer wird in effektiver Zeit pro Gruppe, unabhängig von Phasen dokumentiert. Ähnlich werden für die Zeiträume von Anflutungsphase, Aufwachphase und Rekonvaleszenzphase Mittelwerte von Gruppen errechnet und einander gegenübergestellt. Zum besseren Verständnis der Auswertung und um übersichtliche Grafiken erstellen zu können, werden auch die Tiergruppen, die nur zwei Vertreter enthalten, zusammengefaßt und ihre Mittelwerte errechnet.

3.2.5.2. Versuchsreihe B

Für die Auswertung der Blutparameter wird pro Parameter zu jedem Meßzeitpunkt der Mittelwert, die Standardabweichung sowie der Standardfehler errechnet.

3.2.5.3. Alle Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Standardfehler beider Versuchsreihen können den numerierten Tabellen entnommen werden. Die Spalten geben hier die Werte der Parameter zu einem bestimmten Meßzeitpunkt an, die Zeilen beinhalten die verschiedenen Meßwerte eines Parameters in chronologischer Reihenfolge. Ein Meßwert, der im Verhältnis zum Kontrollwert signifikant bzw. hochsignifikant abweicht, wird mit "*" bzw. "***" versehen.

Die Linien- und Turmgrafiken veranschaulichen den Verlauf der einzelnen Parameter, wobei die y-Achse immer

die Einheit des Parameters und die x-Achse die Meßzeit wiedergibt.

Neben den repräsentativen Mittelwerten sind zur genauen Übersicht die Standardfehler eingetragen.

3.3. Ergebnisse

3.3.1. **Versuchsreihe A: Ergebnisbeschreibung**

3.3.1.1. Klinisches Verhalten

3.3.1.1.1. Anflutungsphase

Hirsche

- Elche

Nach Beschuß bleiben die Elche ruhig. Parese und Muskeltremor der Hinterhand sind bis zum Niedergehen in Seitenlage zu beobachten.

- Davidshirsche

Die Milu sind nach Anaesthetikainjektion mäßig unruhig, zeigen Stelzengang, der in unkoordinierte, trippelnde Gangart mit Hinterhandparese übergeht. Nach Einknicken in den Tarsalgelenken fallen die Tiere nieder und versuchen einige Zeit noch vergebens, aufzustehen.

Ziegenartige

- Mufflon

Die Patienten sind nach Beschuß aufgeregt, springen in den Futtertrog, drängen in Ecken und stützen den Kopf an Wände. Vor dem Niederlegen sind Manegebewegungen und Zähneknirschen zu beobachten.

- Bezoarziegen und Markhor

Die Tiere sind nach Beschuß sehr aufgeregt und springen trotz unsicheren und trippelnden Ganges bis zu 1,50 m hoch. Mit zunehmender Hinterhandparese taumeln sie an Wänden entlang und stützen ihren Kopf an die Wand. Die sehr schreckhaften Tiere zeigen Allotrophagie. Selbst nach Vorderhandparese und Einknicken in den Tarsalgelenken versuchen sie, sich aufrecht zu halten, bis sie schließlich umfallen. Selbst im Liegen gelingt es ihnen, sich mit Ruderbewegungen noch ein wenig vorwärts zu bewegen.

- Alpensteinböcke

Trotz stockender, torkelnder Gangart versuchen die Tiere, auf Mauern und Felsen zu springen. Selbst die zunehmende Hinterhandparese, einknickende Tarsalgelenke und stierer Blick halten die nervösen Tiere nicht davon ab, aufgeregt umherzuirren. Trotz Sägebockstellung und hundesitziger Stellung, die aufeinanderfolgen, wehren sich die Steinböcke, sich hinzulegen. Sie werden schließlich mit einem Lasso gefangen und niedergelegt.

Rinder

- Yak

Der Yak streift an Wänden entlang, vollführt Manegebewegungen und zeigt Zungenspiel. Nach trippelndem Gang, begleitet von lautem Brüllen, knicken die Tarsalgelenke ein, das Tier legt sich nieder.

- Urochsenähnliches Rind

Der "Ur" zeigt torkelnden Gang mit Hinterhandparese. Schäumend und speichelnd streift er an Wänden entlang und beginnt dann, unsichere Manegebewegungen zu vollführen, die von lautem Brüllen begleitet werden.

Waldböcke

- Nyala und Nilgauantilope

Die Tiere torkeln nach beginnender Hinterhandparese kurz an der Wand entlang, stützen den Kopf in eine Ecke und legen sich dann in Seitenlage nieder.

Riedböcke

- Defassa-Wasserböcke

Nach kurzem Taumeln mit opisthotoner Kopfhaltung legen sich die Tiere mit Hinterhandparese nieder.

Kuhantilope

- Buntbock

Nach Beschuß wankt der Bock kurz hin und her, fällt dann sofort nieder und strampelt mit den Beinen.

Gazellenartige

Alle untersuchten Tiere sind sehr aufgereggt. Sie springen auf Futtertröge, streifen an Wänden entlang, versuchen ihren Kopf in Ecken zu drängen. Mit zunehmend unsicherem Stelzengang stolpern die Patienten unsicher, mit stierem Blick umher und vollführen Manegebewegungen. Sie schlagen nach hinten aus und bäumen sich auf, bis sie schließlich meist auf dem Rücken zu liegen kommen.

3.3.1.1.2. Oberflächliche Anaesthesie

Hirsche

Bei allen Tieren dieser Familie ist vereinzelt Muskelzittern an den Vorder- und Hinterextremitäten und am Hals sowie Hyperakusie zu beobachten. Bei zwei Elchen ist die Membrana nictitans ca. 0,5 cm vorgefallen.

Ziegenartige

- Die Mufflon zeigen starke Kiefernspannung und Hyperakusie.
- Bezoarziege und Markhor zeigen Hyperakusie und Opisthotonus.
- Bei den Markhor ist Nickhautvorfall zu beobachten.
- Alpensteinböcke
Muskelzittern an Hals und Schulterpartie, Zähneknirschen sowie Opisthotonus sind zu beobachten.

Rinder

Sowohl Yak als auch "Ur" zeigen Zungenparese und starken Speichelfluß.

Waldböcke, Riedböcke, Kuhantilope, Gazellenartige

Die Tiere aller vier untersuchten Unterfamilien zeigen zu Beginn der 2. Phase opisthotonische Kopfhaltung sowie Hyperakusie.

Waldböcke

- Bei der Nilgauantilope ist Vorfall der Membrana nictitans zu beobachten.

Kuhantilope

- Der Buntbock stöhnt immer wieder leise.

Regurgitation von Pansensaft wird in keinem Fall beobachtet.

3.3.1.1.3. Tiefe Anaesthesie

Hirsche

- Elche

Bei vier Tieren wird Penisvorfall festgestellt.

Rinder

Sowohl Yak als auch "Ur" haben nur eine oberflächliche Anaesthesie und tolerieren keinen Eingriff ohne Abwehr und Brüllen.

Waldböcke

- Nilgauantilope

Schlägt einmal mit den Hinterläufen aus.

Gazellenartige

- Edmiegazelle und Mhorrgazelle

Je ein Tier gibt hin und wieder leise Lautäußerungen von sich.

3.3.1.1.4. Aufwachphase nach Antagonisierung

Hirsche

Alle Tiere versuchen sofort, nachdem sie den Kopf gehoben haben, Futter aufzunehmen. Starke Salivation ist zu beobachten.

Ein Elch hat Zungenvorfall.

Ziegenartige

- Die Mufflon versuchen sofort vergeblich, nach dem Kopfheben aufzustehen.

- Markhor

Zwei Markhor zeigen opisthotonische Kopfhaltung.

- Alle Tiere sind nervös, rudern mit den Hinterläufen und zeigen Allotrophagie.

Rinder

Yak und "Ur" fressen sofort Heu.

Waldböcke

- Nyala

Zungenlähmung und Zähneknirschen sowie aufgeregte Aufstehversuche sind zu beobachten.

Kuhantilope

Der Buntbock schnuppert und wedelt mit dem Schwanz und zeigt schon in Seitenlage Allotrophagie.

Gazellenartige

Je eine Edmi- und Mhorrgazelle werden euthanasiert (siehe Tabelle 3.3, S. 43).

3.3.1.1.5. Rekonvaleszenzphase

Hirsche

Alle Tiere zeigen zu Beginn Allotrophagie und starken Speichelfluß.

Einem Elch wird durch einen Berechnungsfehler das Dreifache der ursprünglich angegebenen Diprenorphindosis verabreicht. Das Tier zeigt daraufhin Unruhe,

beginnt, zuerst am Rücken, dann am gesamten Körper, stark zu schwitzen. Die Atmung bleibt für 40 Minuten oberflächlich und pumpend. Starke Salivation ist zu beobachten. Der Elch legt sich, steht wieder auf, geht in die Stallung und wieder zurück ins Gehege. Diese Unruhe zeigt er für mehr als drei Stunden.

Ziegenartige

- Die Mufflon trippeln kurz unsicher und zeigen Allotrophagie.

- Die Bezoarziege steht unruhig und unsicher auf und hält die Augen geschlossen. Kurz darauf legt sie sich wieder nieder.

Nach Öffnen der Augen flehmt sie, wiegt den Kopf hin und her und versucht, sich wachzuhalten. Nach mehrmalig wechselnder Kopfhaltung (nach caudal gebogener Hals, seitliches Aufstützen am Boden), immer begleitet von Flehmen, steht sie nach 106 Minuten auf.

- Markhor

Nach kurzem, unsicherem Umhertrippeln laufen die Tiere ohne Beeinträchtigung. Allotrophagie ist zu beobachten.

- Alpensteinböcke

Beide Tiere torkeln sehr lange unsicher, mit stierem Blick umher, legen sich, stehen wieder auf, legen sich wieder, wiegen mit dem Kopf hin und her, legen den Kopf in den Nacken (sehr schwere Hörner!) und schließen die Augen. Man kann starke Salivation, Allotrophagie und Zungenvorfall beobachten. Das eine Tier erholt sich erst nach 68 Minuten, das andere nach 154 Minuten.

Waldböcke

- Nyala und Nilgauantilope

erholen sich sofort. Leichte Salivation ist zu beobachten.

Riedböcke

Der 5 Monate alte Wasserbock wankt lange umher und hält die Augen geschlossen, öffnet sie jedoch auf Zuruf. Hin und wieder frißt er Heu und nimmt eine hundesitzige Stellung ein. Kurz ist Opisthotonus zu bemerken.

Gazellenartige

Alle Tiere taumeln unruhig hin und her und zeigen Hinterhandparese und Allotrophagie. Bei einer Mhorr-gazelle und der Impala ist zu Beginn Opisthotonus zu sehen.

Nachschlaf wird in keinem Fall beobachtet.

3.3.1.2. Ablegen der Tiere

(siehe Tabelle 6, S. 73; Abb. 2, S. 74)

Nach Anaesthetikainjektion legen sich
 die Hirsche nach $4,36 \pm 1,09$ Minuten,
 die Ziegenartigen nach $8,53 \pm 1,86$ Minuten,
 die Rinder nach $11,0 \pm 1,0$ Minuten,
 die Waldböcke nach $5,0 \pm 0,0$ Minuten,
 die Riedböcken nach $2,0 \pm 0,0$ Minuten
 die Kuhantilope nach 3,5 Minuten,
 die Gazellenartigen nach $4,6 \pm 1,56$ Minuten nieder.

3.3.1.3. Reflexe

(siehe Tabelle 5, S. 71; Abb. 1, S. 72)

3.3.1.3.1. Die Hautsensibilität ist

bei den Hirschen nach $5,57 \pm 1,22$ Minuten,
 bei den Ziegenartigen nach $5,56 \pm 1,08$ Minuten,
 bei den Rindern zu keinem Zeitpunkt ausgeschaltet,
 bei den Waldböcken nach $11,0 \pm 9,0$ Minuten,
 bei den Riedböcken nach $4,0 \pm 0,0$ Minuten,
 bei der Kuhantilope nach 9,5 Minuten
 und bei den Gazellenartigen nach $3,4 \pm 0,81$ Minuten
 nicht mehr nachweisbar.

3.3.1.3.2. Der Schluckreflex verschwindet

bei den Hirschen nach $6,78 \pm 1,22$ Minuten,
 bei den Ziegenartigen nach $6,87 \pm 1,08$ Minuten,
 bei den Rindern bleibt er bis zu Antidotgabe in der
 $26,5 \pm 22,5$. Minute erhalten,
 bei den Waldböcken nach $14,5 \pm 10,5$ Minuten,
 bei den Riedböcken nach $4,5 \pm 0,5$ Minuten,
 bei der Kuhantilope nach $12,5$ Minuten,
 bei den Gazellenartigen nach $5,4 \pm 1,36$ Minuten.

3.3.1.3.3. Der Lidreflex erlischt

bei den Hirschen nach $7,0 \pm 1,28$ Minuten,
 bei den Ziegenartigen nach $7,25 \pm 0,98$ Minuten,
 bei den Rindern bleibt er bis zu Antidotgabe in der
 $26,5 \pm 22,5$. Minute erhalten,
 bei den Waldböcken nach $15,0 \pm 10,0$ Minuten,
 bei den Riedböcken nach $4,5 \pm 0,5$ Minuten,
 bei der Kuhantilope nach $12,5$ Minuten,
 bei den Gazellenartigen nach $5,8 \pm 1,32$ Minuten.

3.3.1.3.4. Der Ohrreflex ist

bei den Hirschen nach $10,64 \pm 1,59$ Minuten,
 bei den Ziegenartigen nach $10,44 \pm 1,91$ Minuten,
 bei den Rindern bleibt er bis zu Antidotgabe in der
 $26,5 \pm 22,5$. Minute erhalten,
 bei den Waldböcken nach $23,5 \pm 16,5$ Minuten,
 bei den Riedböcken nach $8,0 \pm 4,0$ Minuten,
 bei der Kuhantilope nach $16,5$ Minuten,
 bei den Gazellenartigen nach $11,0 \pm 2,3$ Minuten
 nicht mehr auslösbar.

3.3.1.3.5. Die Zeit bis zum Verlust des Cornealreflexes beträgt

bei den Hirschen $12,07 \pm 1,69$ Minuten,
 bei den Ziegenartigen $13,94 \pm 2,16$ Minuten,
 bei den Rindern bleibt er bis zu Antidotgabe in der
 $26,5 \pm 22,5$. Minute erhalten,
 bei den Waldböcken $32,5 \pm 17,5$ Minuten,
 bei den Riedböcken bleibt er bis zur Antagonisierung
 in der $19,25 \pm 15,25$. Minute erhalten,

bei der Kuhantilope bleibt er bis zu Antidotgabe in der 23,5. Minute erhalten.

bei den Gazellenartigen $12,6 \pm 5,02$ Minuten,

3.3.1.3.6. Der Zwischenzehenreflex ist

bei den Hirschen bis zu $13,42 \pm 2,36$ Minuten,

bei den Ziegenartigen bis zu $14,56 \pm 2,10$ Minuten,

Bis zur Antagonisierung ist der Zwischenzehenreflex

bei den Rindern (in der $26,5 \pm 22,5$. Minute),

bei den Waldböcken (in der $34,5 \pm 15,5$ Minute),

bei den Riedböcken (in der $19,25 \pm 15,25$. Minute),

bei der Kuhantilope (23,50. Minute) und

bei den Gazellenartigen (in der $17,3 \pm 4,65$. Minute)

zu beobachten.

3.3.1.3.7. Alle Reflexe sind sofort nach intravenöser Antidotgabe wieder auslösbar.

Tabelle 5

Verlust von Reflexen in Minuten nach Anaesthetikainjektion

Tiergruppe		Haut- sensi- bilität	Schluck- reflex	Lid- reflex	Ohr- reflex	Corneal- reflex	Zwischen- zehen- reflex
Hirsche n=7	$\bar{X}$ SD SE	5,57 3,24 1,22	6,78 3,25 1,22	7,00 3,37 1,28	10,64 4,22 1,59	12,07 4,48 1,69	13,42 6,26 2,36
Ziegen- artige n=8	$\bar{X}$ SD SE	5,56 3,05 1,08	6,87 3,04 1,08	7,25 2,76 0,98	10,44 5,40 1,91	13,94 6,09 2,16	14,56 5,94 2,10
Rinder n=2	$\bar{X}$ SD SE						
Waldböcke n=2	$\bar{X}$ SD SE	11,00 12,72 9,00	14,50 14,84 10,50	15,00 14,14 10,00	23,50 23,33 16,50	32,00 24,74 17,50	
Riedböcke n=2	$\bar{X}$ SD SE	4,00 0,00 0,00	4,50 0,70 0,50	4,50 0,70 0,50	8,00 5,65 4,00		
Kuh- antilope n=1	$\bar{X}$ SD SE	9,50	12,50	12,50	16,50		
Gazellen- artige n=5	$\bar{X}$ SD SE	3,40 18,20 0,81	5,40 3,04 1,36	5,80 2,95 1,32	11,00 5,15 2,30	12,60 11,24 5,02	

Reflexe

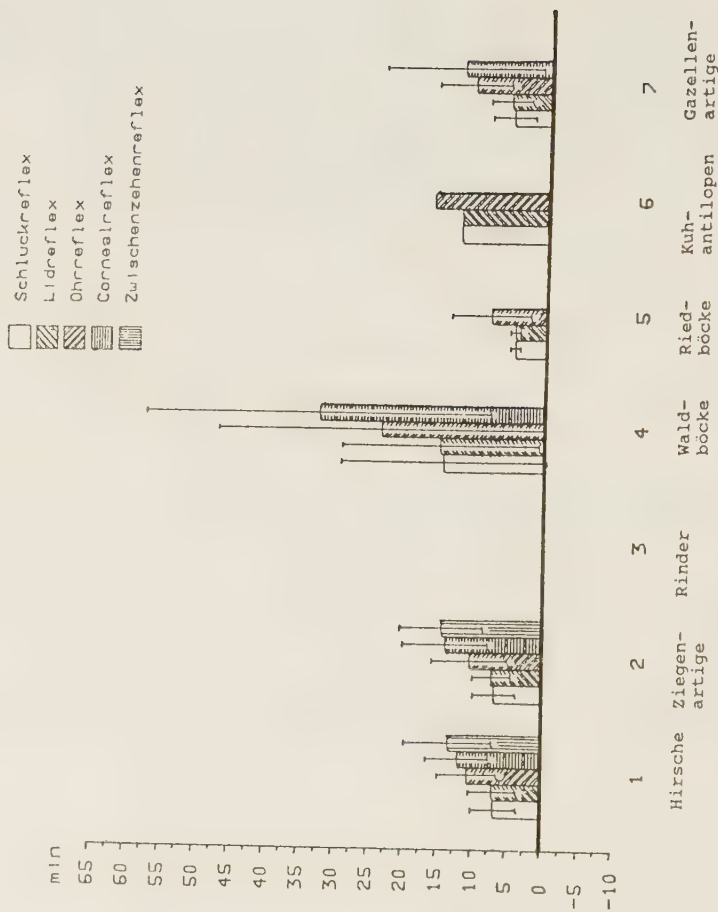


Abb. 1: Untersuchungsreihe A: Zeitdauer in Minuten bis zum Erlöschen der gemessenen Reflexe im Vergleich der untersuchten Gruppen.
Es sind Mittelwerte und Standardfehler dargestellt.

Tabelle 6

Tiergruppe		Niederlegen in Minuten nach Anaesthesie- injektion	Aufstehversuch in Minuten nach Antidot- injektion	Rekonvaleszenz- Zeit in Minuten nach Antidot- injektion
Hirsche n=7	$\bar{X}$ SD SE	4,36 2,88 1,09	6,00 3,35 1,26	18,42 7,84 3,20
Ziegen- artige n=8	$\bar{X}$ SD SE	8,53 5,27 1,86	4,88 4,38 1,55	61,62 54,28 19,19
Rinder n=2	$\bar{X}$ SD SE	11,00 1,41 1,00	8,00 2,82 2,00	23,50 23,33 16,50
Waldböcke n=2	$\bar{X}$ SD SE	5,00 0,00 0,00	18,25 15,20 10,75	38,00 11,31 8,00
Riedböcke n=2	$\bar{X}$ SD SE	2,00 0,00 0,00	2,75 1,06 0,75	44,00 28,28 20,00
Kuh- antilope n=1	$\bar{X}$ SD SE	3,50 	9,00 	32,00
Gazellen- artige n=5	$\bar{X}$ SD SE	4,60 3,50 1,56	8,50 6,87 3,97	46,16 26,95 15,56

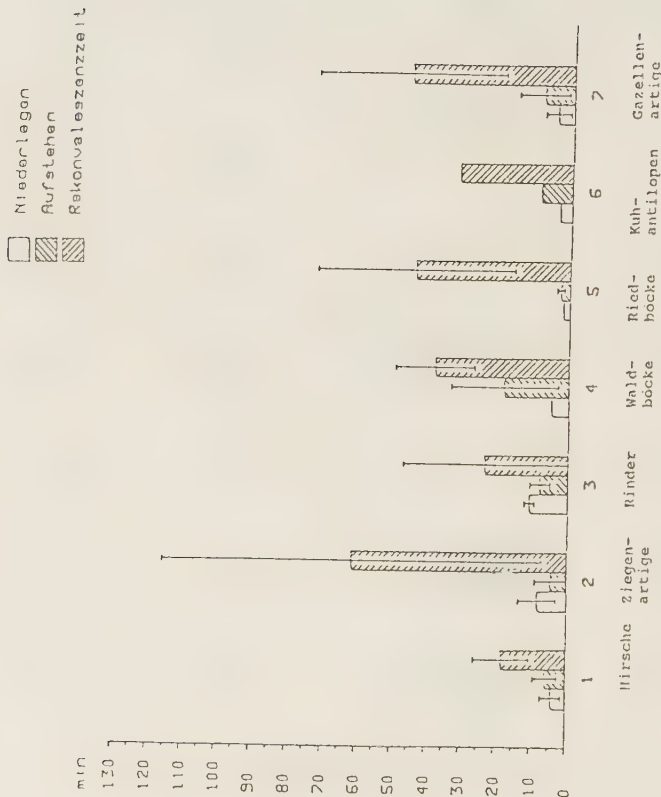


Abb. 2: Untersuchungsreihe A: benötigte Zeit in Minuten der untersuchten Gruppen bis zum Niederlegen nach Anaesthetika-injektion, bis zum Aufstehen nach Antagonisierung des Morphinanteils, und der Rekoneszenzphase. Es sind Mittelwerte und Standardfehler dargestellt.

3.3.1.4. Positiver Aufstehversuch der Tiere

(siehe Tabelle 6, S. 73; Abb 2, S. 74)

Nach Antagonisierung mit Diprenorphin versuchen
 die Hirsche nach $6,0 \pm 1,26$ Minuten,
 die Ziegenartigen nach $4,87 \pm 1,55$ Minuten,
 die Rinder nach $8,0 \pm 2,0$ Minuten,
 die Waldböcke nach $18,25 \pm 10,75$ Minuten,
 die Riedböcken nach $2,75 \pm 0,75$ Minuten,
 die Kuhantilope nach $9,0$ Minuten,
 die Gazellenartigen nach $8,5 \pm 3,97$ Minuten
 wieder aufzustehen.

3.3.1.5. Rekonvaleszenzzeit

(siehe Tabelle 6, S. 73; Abb. 2, S. 74)

Die Rekonvaleszenzzeit beträgt
 bei den Hirschen $18,42 \pm 3,2$ Minuten,
 bei den Ziegenartigen $61,62 \pm 19,19$ Minuten,
 bei den Rindern $23,5 \pm 16,5$ Minuten,
 bei den Waldböcken $38,0 \pm 8,0$ Minuten,
 bei den Riedböcken $44,0 \pm 20,0$ Minuten,
 bei der Kuhantilope $32,0$ Minuten,
 bei den Gazellenartigen $46,16 \pm 15,56$ Minuten.

3.3.1.6. Anaesthesiekomplikationen

- Bei einem Markhor (3 Jahre, männlich, 35 kg) setzt in der tiefen Anaesthesiephase trotz üblicher Anesthetikadosis nach Bradykardie Atemstillstand ein. Es sind keinerlei Reflexe mehr auslösbar, die Schleimhäute sind zyanotisch, die Skleralgefäße kaum injiziert. Der Puls ist nicht mehr fühlbar. 1/2 Minute nach sofortiger Antagonisierung zeigt das Tier bereits wieder 25 regelmäßige Atemzüge pro Minute.
 - Bei einem Defassa-Wasserbock (5 Monate, männlich, 53 kg) setzt trotz üblicher Anesthesiedosis nach vorheriger Atemfrequenz von 12 Zügen pro Minute zu Beginn der tiefen Anaesthesie mehrmals Luftschnappen mit folgender Apnoe ein. Alle Reflexe sind verschwunden, die Schleimhäute sind porzellanfarben, später zyanotisch. Der Puls ist schwach und unregelmäßig, die Gefäße mäßig gespannt. Eine Minute nach intravenöser Antagonisierung versucht das Tier bereits aufzustehen.
- Es treten keine Todesfälle auf.

3.3.1.7. Kardiovaskuläre Befunde

3.3.1.7.1. Herzfrequenz (HF [%])

(siehe Tabelle 7, S. 79; Abb. 3, S. 80)

Die prozentuale Veränderung bezieht sich auf den ersten messbaren Wert nach Anaesthetikainjektion (Kontrollwert = 100%). In der Anflutungsphase ist nicht bei allen Tieren (nur bei den weniger aggressiven) eine Herzfrequenzmessung möglich. Können diese Herzfrequenzmessungen in der Anflutungsphase durchgeführt werden, so wird der erste gemessene Wert nach Anaesthetikainjektion als Kontrollwert mit 100% genommen. Ist eine Herzfrequenzmessung erst in der zweiten Phase (oberflächlichen Anaesthesie) möglich, so wird dort der erste messbare Wert als Kontrollwert mit 100% angenommen.

Hirsche

Nach einem anfänglichen Anstieg um $4,2 \pm 0,0\%$ in der 1. Phase fällt die Frequenz in der 2. Phase um $7,7 \pm 1,7\%$ und in der 3. Phase leicht um $2,0 \pm 10,2\%$ zurück. Nach Antagonisierung nimmt sie in der 4. Phase um $23,8 \pm 29,9\%$ stark zu. Der Wert der 5. Phase ist nicht meßbar.

Ziegenartige

Nach anfänglicher Verminderung um $7,1 \pm 7,1\%$ erniedrigt sich die Frequenz in der 2. Phase um $3,2 \pm 8,1\%$ und weiter um $13,1 \pm 8,2\%$ in der 3. Phase. Nach Antagonisierung erhöht sich die Frequenz wieder um $23,0 \pm 20,8\%$.

Rinder

Die Frequenz, welche in der 1. Phase auf Kontrollwertniveau verbleibt, nimmt in der 2. Phase leicht um $2,6 \pm 2,6\%$ zu und steigert sich in der 3. Phase um $10,5 \pm 10,5\%$. Weitere Werte sind nicht meßbar.

Waldböcke

Die 1. Phase ist nicht meßbar. Nachdem die Frequenz in der 2. Phase mit $29,9 \pm 3,3\%$ stark abfällt, erholt sie sich in der 3. Phase wieder leicht um $8,3 \pm 8,3\%$ und nach Antagonisierung weiter um $6,6 \pm 6,6\%$ in der 4. Phase.

Riedböcke

Der Mittelwert der 1. Phase ist nicht meßbar. In der 2. Phase nimmt die Frequenz um $4,4 \pm 5,4\%$ leicht, in der 3. Phase um $52,1 \pm 29,4\%$ stark ab. Nach Antidotgabe erhöht sich die Frequenz in der 4. Phase wieder mit $27,2 \pm 11,3\%$ Anstieg.

Kuhantilope

In der 1. Phase reduziert sich die Frequenz um $5,0\%$, steigt jedoch in der 2. Phase um $30,0\%$ an. In der 3.

Phase fällt sie stark um 50,0% zurück und erholt sich leicht in der 4. Phase nach Antidotgabe um 10,0%.

Gazellenartige

Der erste Phasenmittelwert ist nicht meßbar. In der 2. Phase nimmt die Frequenz um $12,1 \pm 4,1\%$ und in der 3. Phase weiter leicht um $1,0 \pm 10,2\%$ ab. Nach Antagonisierung in der 4. Phase reduziert sich die Frequenz weiter um $30,5 \pm 50,5\%$ und erholt sich erst in der 5. Phase mäßig um $17,2 \pm 0,0\%$.

Keine signifikanten Abweichungen der Herzfrequenzmittelwerte können beim unabhängigen Vergleich der Tiergruppen festgestellt werden.

Tabelle 7

Verlauf der Herzfrequenzänderung [%], bezogen auf den ersten meßbaren Wert nach Anaesthetikainjektion, siehe Kap. 3.3.1.7.1., Versuchsreihe A

Phasen	Anflutungs- phase	oberflächliche Anaesthesia	tiefe Anaesthesia	Aufwach- phase	Rekonvaleszenz- phase
Hirsche n=7	$\bar{X}$ +4,2 SD / SE /	-7,7 4,4 1,7	-2,0 27,0 10,2	+23,8 51,8 29,9	/
Ziegen- artige n=8	$\bar{X}$ -7,1 SD 10,1 SE 7,1	-3,2 22,8 8,1	-13,1 23,3 8,2	+23,0 41,6 20,8	/
Rinder n=2	$\bar{X}$ 0,0 SD 0,0 SE 0,0	+2,6 3,7 2,6	+10,5 14,8 10,5	/	/
Waldböcke n=2	$\bar{X}$ -29,9 SD 4,7 SE 3,3	-29,9 4,7 3,3	+8,3 11,7 8,3	+6,6 9,4 6,6	/
Riedböcke n=2	$\bar{X}$ / SD / SE /	-4,4 7,7 5,4	-52,1 41,6 29,4	+27,2 16,0 11,3	/
Kuh- antilope n=1	$\bar{X}$ -5,0 SD / SE /	+30,0	-50,0	+10,0	/
Gazellen- artige n=5	$\bar{X}$ / SD / SE /	-12,1 9,2 4,1	-1,0 22,8 10,2	-30,5 71,4 50,5	+17,2 0,0 0,0

* signifikante Veränderung zum Vorwert
** hochsignifikante Veränderung zum Vorwert

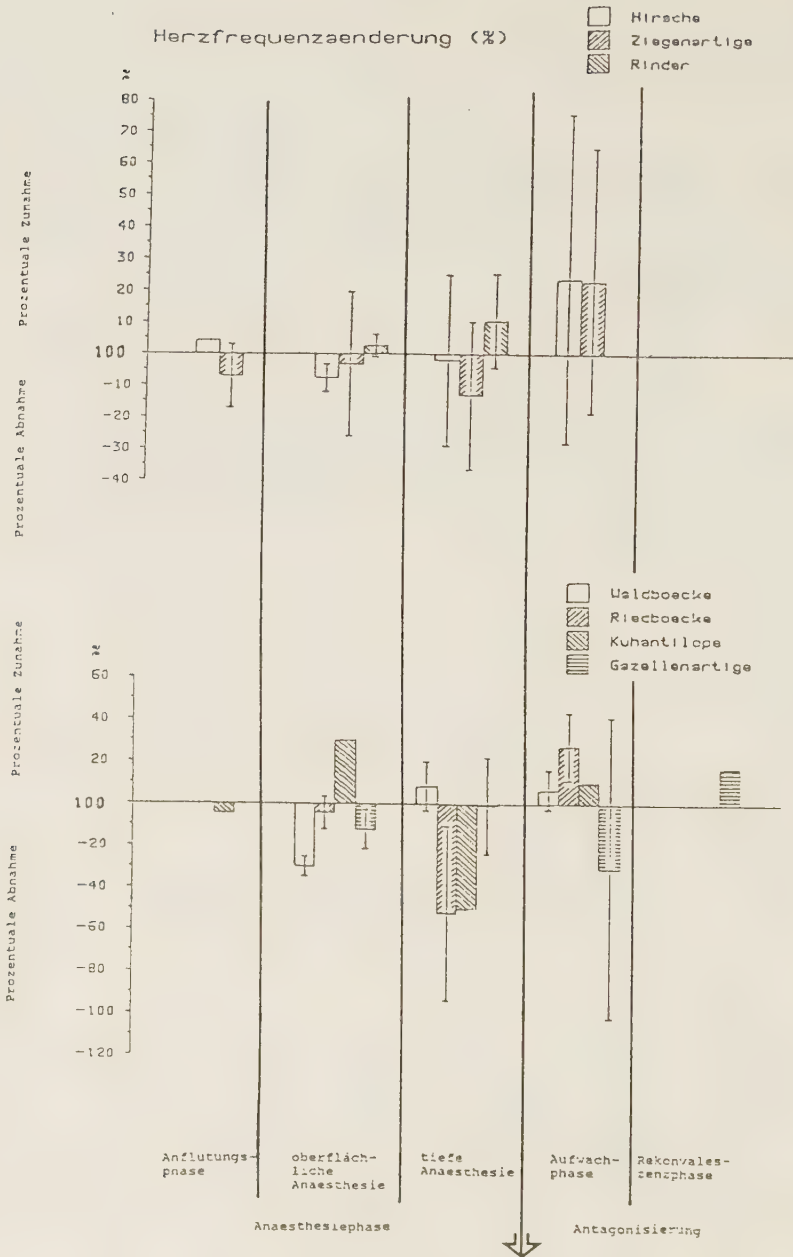


Abb. 3: Untersuchungsreihe A: prozentuale Änderung der Herzfrequenz während der Anaesthesiedauer und nach der Antagonisierung des Morphinanteils. 100% entspricht dem Kontrollwert (erster meßbarer Wert nach Anaesthetikainjektion), die negativen Zahlen geben die prozentuale Abnahme, die positiven Zahlen die prozentuale Zunahme im Vergleich zum Kontrollwert an. Dargestellt sind die Mittelwerte.

3.3.1.7.2. Pulsqualität, peripherer Kreislauf

Hirsche

- Elche

Der Puls ist gut fühlbar, gleichmäßig und stark. Die Gefäße sind straff gespannt und gut gefüllt. Die Schleimhäute sind rosa-gräulich, wobei zu beachten ist, daß beim Elch die physiologische Schleimhautfärbung immer gräulich ist. Die Skleralgefäße sind stark injiziert. Die Kapillarfüllungszeit bleibt konstant bei 1,5 - 2 Sekunden.

- Davidshirsche

Der Puls ist weich, schwach und in der tiefen Anaesthesiephase unregelmäßig. Die Gefäße sind schlecht gespannt und mäßig gefüllt. Die Schleimhäute sind zyanotisch, die Skleralgefäße schlecht injiziert. Die Kapillarfüllungszeit verlangsamt sich von initial 2 Sekunden bis auf 4,5 Sekunden.

Ziegenartige

Alle Tiere zeigen starken, regelmäßigen, gleichmäßigen Puls, gut gespannte und gefüllte Gefäße, unverändert blaßrosa Schleimhäute und gut injizierte Skleralgefäße. Die Kapillarfüllungszeit liegt bei 2 Sekunden.

Ausnahme: Markhor, siehe Abschnitt 3.3.1.6.: Anaesthesiekomplikationen.

Rinder

- Yak und Urochsenähnliches Rind

Bei beiden Tieren ist der Puls gleichmäßig, stark und regelmäßig. Die Gefäße sind gut gespannt und gut gefüllt. Die Schleimhäute sind rosa gefärbt und die Skleralgefäße gut injiziert. Die Kapillarfüllungszeit ist konstant bei 2 Sekunden.

Waldböcke

Beide Tiere haben einen unregelmäßigen, harten Puls und gut gefüllte, gut gespannte Gefäße. Die Schleimhäute sind bis zur 2. Phase hellrosa gefärbt, verfärben sich jedoch in der 3. Phase porzellanfarben. Die Kapillarfüllungszeit beträgt 2,5 Sekunden.

Riedböcke

Ein Defassa-Wasserbock zeigt regelmäßigen, harten Puls, der jedoch in der 3. Phase vorübergehend unregelmäßig wird. Die Gefäße sind gut gespannt und gut gefüllt. Die hellrosa Schleimhäute verfärben sich zunehmend porzellanfarben, die Skleralgefäße sind schwach injiziert; die Kapillarfüllungszeit beträgt zu Beginn 2 Sekunden, in der 3. Phase 3 Sekunden.

Zweiter Wasserbock siehe Abschnitt 3.3.1.6.: Anaesthesiekomplikationen.

Kuhantilope

Der Puls des Buntbockes ist weich und nur mäßig fühlbar, die Gefäße sind schlecht gefüllt und mäßig gespannt. Die Schleimhäute sind blaßrosa, die Skleralgefäße mäßig injiziert. Die Kapillarfüllungszeit, zu Beginn bei 2 Sekunden, beträgt in der 3. Phase 3 Sekunden.

Gazellenartige

Alle Tiere haben einen starken, gleichmäßigen und regelmäßigen Puls, die Gefäße sind gut gespannt und gut gefüllt. Die Schleimhäute sind tief rosa, die Skleralgefäße mäßig injiziert. Die Kapillarfüllungszeit, initial bei 2 Sekunden, steigt auf 3 Sekunden an.

Ausnahme: Edmigazelle (20 Monate, männlich, 12 kg): Der Puls schwächt sich in der 3. Phase ab und ist nur noch weich und schwach zu fühlen, die Gefäße sind schlecht gespannt und mäßig gefüllt. Die Schleimhäute verfärben sich zunehmend zyanotisch, die Kapillarfüllungszeit ist im letzten Drittel der 3. Phase auf 4 Sekunden zurückgegangen. Bereits 4 Minuten nach Anta-

gonisierung ist der Puls wieder kräftig, regelmäßig und die Gefäße sind gut gespannt und gut gefüllt.

3.3.1.7.3. Veränderungen der Herztätigkeit

Hirsche

Ein Elch (5 Jahre, männlich, 250 kg) zeigt während der 3. Phase Herzarhythmie.

Waldböcke

- Der Nyala hat zu Beginn und am Ende der 3. Phase pochenden, unregelmäßigen Herzschlag.
- Die Nilgauantilope hat während der 3. Phase unregelmäßige, stark abgesetzte Herztöne, wobei nach jedem 3. Herzton ein Herznebengeräusch folgt.

Kuhantilope

Beim Buntbock sind die nur sehr leise hörbaren Herztöne von Nebengeräuschen unterbrochen.

3.3.1.8. Atemfrequenz (AF [%])

(siehe Tabelle 8, S. 86; Abb. 4, S. 87)

Die prozentuale Veränderung bezieht sich auf den Vorwert, gemessen vor Anaesthetikainjektion (Vorwert = Kontrollwert = 100%).

Hirsche

Der Phasenmittelwert steigt in der 1. Phase um $4,3 \pm 5,4\%$ an, fällt jedoch bereits in der 2. Phase um $24,2 \pm 11,9$ signifikant ab. In der 3. Phase nimmt die Frequenz noch minimal um $0,1 \pm 7,8\%$ ab, steigt jedoch nach Antidotgabe in der 4. Phase mit $18,1 \pm 11,8\%$ stark an. Mit der 5. Phase nimmt die Frequenz noch leicht um $2,8 \pm 14,0\%$ zu.

Ziegenartige

Nach initialem Abstieg in der 1. Phase um $15,0 \pm 6,1\%$ nimmt die Frequenz in der 2. Phase um $5,0 \pm 7,6\%$ und in der 3. Phase weiter um $4,6 \pm 10,4\%$ ab. Mit Antidotgabe in der 4. Phase nimmt die Frequenz um

48,5 $\pm$ 19,9% stark zu, eine signifikante Erhöhung im Verhältnis zum Phasenmittelwert der 2. Phase. In der 5. Phase erhöht sich die Atemfrequenz nur noch um 18,7 $\pm$ 28,9%.

Rinder

Die Frequenz nimmt zu Beginn nur leicht um 0,9 $\pm$ 0,9% zu, steigt in der 2. Phase weiter um 8,1 $\pm$ 11,9% und in der 3. Phase um 22,8 $\pm$ 17,1% an. Nach Antagonisierung geht der Phasenmittelwert um 19,0 $\pm$ 20,9% in der 4. Phase und 0,6 $\pm$ 19,4% in der 5. Phase wieder auf das Kontrollniveau zurück.

Waldböcke

Der Phasenmittelwert nimmt in der 1. Phase um 5,0 $\pm$ 5,0%, und in der 2. Phase stark um 19,1 $\pm$ 2,5% ab. Die 3. Phase zeigt eine leichte Abnahme um 0,8 $\pm$ 49,1%. Post antidotum nimmt die Frequenz schnell wieder um 29,1 $\pm$ 12,5% und in der 5. Phase weiter um 20,8 $\pm$ 54,1% zu.

Riedböcke

Bereits während der 1. Phase vermindert sich die Frequenz um 11,8 $\pm$ 0,7%. In der 2. Phase reduziert sie sich stark um 56,5 $\pm$ 12,1%, in der 3. Phase nochmals um 14,9 $\pm$ 3,8%. Nach Antagonisierung steigt die Frequenz anfänglich in der 4. Phase um 15,6 $\pm$ 15,6% und in der 5. Phase deutlich um 59,3 $\pm$ 9,3% an.

Kuhantilope

Nach anfänglichem Erhalten des Kontrollniveaus in der 1. Phase reduziert sich der Phasenmittelwert in der 2. Phase um 25,0%, erholt sich jedoch in der 3. Phase wieder um 18,3%. In der 4. Phase setzt nach Antagonisierung nochmals eine Reduktion um 25,0% ein, die sich auch in der 5. Phase nicht erholt.

Gazellenartige

Nach einem minimalen Abfall der Frequenz um $2,6 \pm 5,4\%$ in der 1. Phase reduziert sich diese in der 2. Phase stark um $28,6 \pm 15,6\%$ und nochmals leicht um $3,7 \pm 19,5\%$ in der 3. Phase. Nach Antidotgabe erholt sich die Frequenz jedoch schnell mit einem Anstieg um $20,6 \pm 10,4\%$ in der 4. Phase und $6,3 \pm 14,1\%$ in der 5. Phase.

Beim unabhängigen Vergleich der Atemfrequenzmittelwerte der einzelnen Gruppen miteinander ergibt sich in keinem Fall eine signifikante Abweichung.

Verlauf der Atemfrequenzänderung [%], bezogen auf den ersten meßbaren Wert
nach Anaesthetikainjektion, Versuchsreihe A

Tabelle 2

Phasen	Anflutungs- phase	oberflächliche Anaesthetie	tiefe Anaesthetie	Aufwach- phase	Rekonvaleszenz- phase
Hirsche n=7	$\bar{X}$ +4,3 SD 14,2 SE 5,4	* -24,2 31,7 11,9	-0,1 20,6 7,8	+18,1 31,2 11,8	+2,8 37,2 14,0
Ziegen- artige n=8	$\bar{X}$ -15,0 SD 17,1 SE 6,1	-5,0 21,6 7,6	-4,6 29,4 10,4	+48,5 56,2 19,9	+18,7 81,6 28,9
Rinder n=2	$\bar{X}$ +0,9 SD 1,3 SE 0,9	+8,1 16,8 11,9	+22,8 24,2 17,1	-19,0 29,6 20,9	-0,6 27,4 19,4
Waldböcke n=2	$\bar{X}$ -5,0 SD 7,1 SE 5,0	-19,1 3,5 2,5	-0,8 6,9 49,1	+29,1 17,7 12,5	+20,8 76,6 54,1
Riedböcke n=2	$\bar{X}$ -11,8 SD 1,0 SE 0,7	-56,5 17,2 12,1	-14,9 5,4 3,8	+15,6 22,1 15,6	+59,3 13,2 9,3
Kuh- antilope n=1	$\bar{X}$ 0,0 SD SE	-25,0	+18,3	-25,0	0,0
Gazellen- artige n=5	$\bar{X}$ -2,6 SD 12,2 SE 5,4	-28,6 34,9 15,6	-3,7 43,6 19,5	+20,6 18,0 10,4	+6,3 24,4 14,1

* signifikante Veränderung zum Vorwert
** hochsignifikante Veränderung zum Vorwert

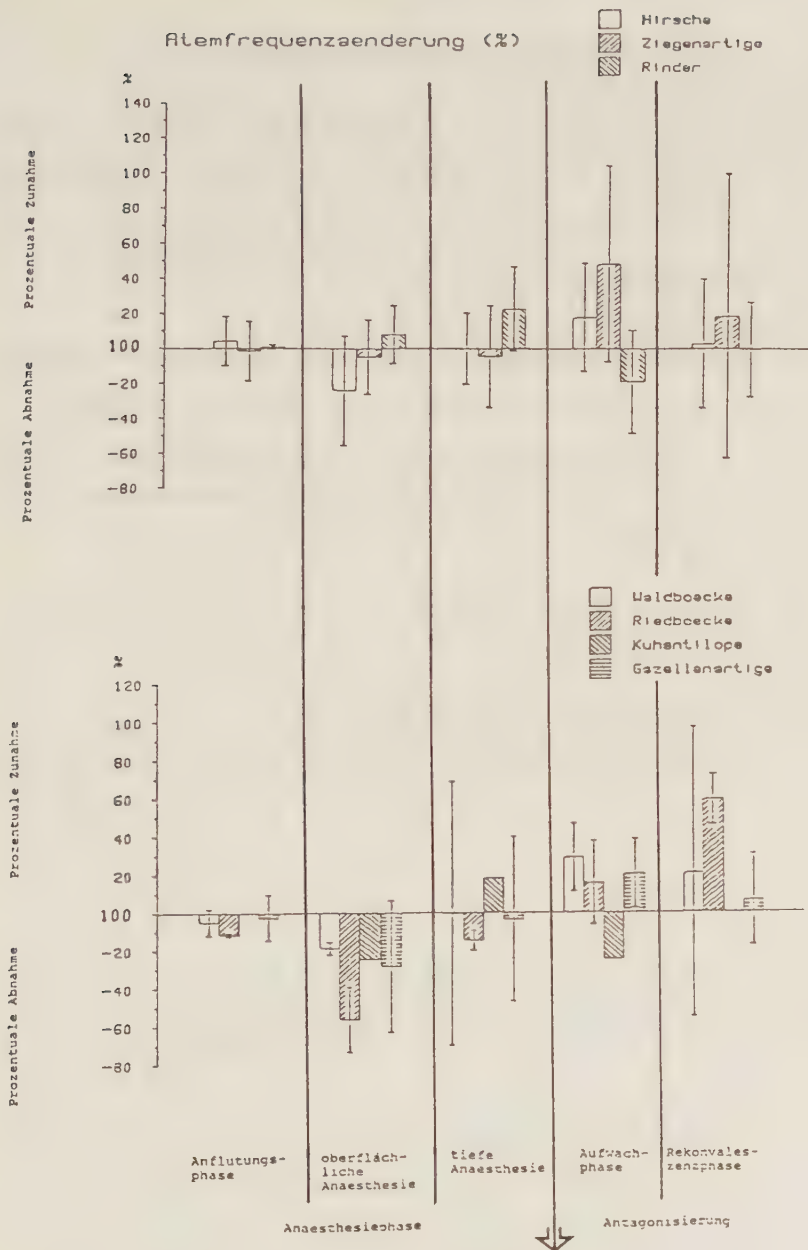


Abb. 4: Untersuchungsreihe A: prozentuale Änderung der Atemfrequenz während der Anaesthesiedauer und nach der Antagonisierung des Morphinanteils. 100% entspricht dem Kontrollwert (Kontrollwert, gemessen vor Anaesthetikainjektion), die negativen Zahlen geben die prozentuale Abnahme, die positiven Zahlen die prozentuale Zunahme im Vergleich zum Kontrollwert an. Dargestellt werden Mittelwerte und Standardfehler.

3.3.2. Versuchsreihe B: Ergebnisbeschreibung

Da eine Ziege nach Anaesthetikainjektion, vor der Intubation, Pansensaft aspirierte und dadurch die Werte der zu untersuchenden Parameter verfälscht waren, werden die Meßwerte aus der Versuchsreihe genommen.

Die Zahl der Tiere beträgt somit 7.

Zu Beginn der Beschreibung jedes gemessenen Parameters wird dessen Einheit sowie seine Abkürzung angegeben.

In der Beschreibung selbst wird vor allem auf statistisch signifikante und hochsignifikante Veränderungen eingegangen.

3.3.2.1. Herz- Kreislaufparameter

(siehe Tabelle 9, 10, S. 91-92; Abb. 5,6,7, S. 93-95)

Die Herzfrequenz (HF [min^{-1}])

sinkt, nichtsignifikant, konstant von initial $88,3 \pm 9,0$ bis auf $73,7 \pm 7,5$ in der 30. Minute ab. 3 Minuten p.ad. ist sie bereits wieder auf $82,0 \pm 10,6$ angestiegen, fällt in der 8. Minute p.ad. auf $78,8 \pm 6,6$ zurück, ist aber ab der 13. Minute p.ad. wieder bei $82,6 \pm 6,6$.

Der systolische Aortendruck ($P_{\text{a syst}}$ [mmHg])

fällt mit der 15. Minute signifikant von $128,3 \pm 6,3$ im Vorwert auf $99,7 \pm 8,7$ in der 15. Minute und weiter signifikant auf $95,6 \pm 7,6$ in der 20. Minute. Mit der 30. Minute ist der Druck noch immer signifikant erniedrigt bei $95,8 \pm 7,4$. In der 3. Minute p.ad. nicht mehr signifikant gesenkt bei $101 \pm 6,7$, vermindert er sich in der 8. Minute p.ad. hochsignifikant auf $98,4 \pm 3,8$, ist aber in der 13. Minute p.ad. nur noch signifikant auf $102,1 \pm 8,2$ gesenkt.

Der diastolische Aortendruck ($P_{a\text{diast}}$ [mmHg])

fällt bis zur 15. Minute signifikant von $96,4 \pm 5,0$ im Vorwert auf $64,8 \pm 8,4$ und in der 20. Minute hochsignifikant auf $62,0 \pm 7,1$. In der 30. Minute mit $63,0 \pm 6,4$ immer noch hochsignifikant abgefallen, ist der Druck 3 Minuten p.ad. bereits mit $71,3 \pm 5,8$ signifikant zum Vorwert angestiegen.

Mit der 8. Minute p.ad. noch einmal hochsignifikant auf $69,8 \pm 3,8$ abgefallen, zeigt der Wert 13 Minuten p.ad. mit $74,3 \pm 7,8$ nur noch signifikante Verringerung zum Vorwert.

Der mittlere Aortendruck ($P_{a\text{mean}}$ [mmHg])

sinkt von $108,6 \pm 4,6$ im Vorwert konstant bis zur 20. Minute signifikant auf $79,6 \pm 7,6$ ab. Bis zur 30. Minute ist der Druck leicht auf $81,3 \pm 7,5$ erhöht, jedoch noch signifikant zum Vorwert erniedrigt. Die Steigerung auf $86,8 \pm 6,6$ in der 3. Minute p.ad., im Vergleich zum Vorwert noch signifikant vermindert, geht vorübergehend in der 8. Minute p.ad. hochsignifikant zum Vorwert auf $82,3 \pm 3,3$ zurück. Mit der 13. Minute p.ad. besteht zum Vorwert nur noch signifikanter Unterschied bei $89,1 \pm 8,7$.

Der Pulmonalarteriendruck (P_{AP} [mmHg])

verändert sich zu keiner Meßzeit signifikant. In der 5. Minute mit $14,4 \pm 2,7$ im Vergleich zum Vorwert $13,1 \pm 1,9$ leicht erhöht, steigt er von der 15. Minute bis zur 20. Minute leicht auf $16,0 \pm 2,8$ an, geht aber bis zur 13. Minute p.ad. kontinuierlich bis auf $13,6 \pm 2,0$ zurück.

Der pulmonalkapilläre Verschlußdruck (P_{CWP} [mmHg])

erfährt keine signifikante Veränderung. Im Vorwert bei $4,1 \pm 1,4$ bewegen sich die Werte bis zur 3. Minute p.ad. immer im Bereich des Kontrollniveaus zwischen $3,4 \pm 1,3$ in der 25. Minute und $4,3 \pm 0,9$ in der 5. Minute. Mit der 8. Minute p.ad. steigt der Druck auf $6,0 \pm 1,5$ an, geht jedoch in der 13. Minute p.ad. auf $5,1 \pm 1,1$ zurück.

Das normierte Herzzeitvolumen (HZV_{norm} [$\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$]) sinkt bis zur 10. Minute signifikant von $215,6 \pm 17,2$ auf $156,7 \pm 16,5$ ab und weiter signifikant auf $153,1 \pm 17,0$ in der 15. Minute. Beim Wert in der 30. Minute bis auf $165,6 \pm 17,3$ angestiegen, nimmt es nach Antidotgabe weiter zu und ist in der 13. Minute p.ad. bei $172,6 \pm 18,1$.

Das normierte Schlagvolumen (SV_{norm} [$\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$]) zeigt ebenfalls einen initialen Abfall von $2,6 \pm 0,3$ im Vorwert auf $2,0 \pm 0,3$ 10 Minuten post injectionem, der jedoch nicht signifikant ist. Bis zur 25. Minute steigt es auf $2,4 \pm 0,4$ an, fällt jedoch bis 13 Minuten p.ad. kontinuierlich auf $2,2 \pm 0,3$ ab.

Der periphere systemische Gefäßwiderstand

(TSR [$\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot (\text{cm}^5)^{-1} \cdot \text{kg} \cdot 10^3$])

steigt in der 5. Minute kurz von $41,9 \pm 4,2$ auf $49,5 \pm 4,5$ an, vermindert sich jedoch bis zur 20. Minute auf $41,9 \pm 7,3$. Nach Anstieg auf $44,6 \pm 10,0$ in der 30. Minute fällt er bis zur 8. Minute p.ad. auf $41,6 \pm 5,7$ ab, ist aber in der 13. Minute p.ad. auf $44,7 \pm 7,3$ angestiegen.

Der totale pulmonale Gefäßwiderstand

(TPR [$\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot (\text{cm}^5)^{-1} \cdot \text{kg} \cdot 10^3$])

zeigt einen deutlichen, aber nicht signifikanten Anstieg von initial $3,4 \pm 0,6$ auf $6,8 \pm 1,2$ bis zur 15. Minute, nimmt dann jedoch bis zur 30. Minute auf $5,3 \pm 0,9$ ab, verringert sich bis 8 Minuten p.ad. weiter auf $3,7 \pm 0,6$ und liegt 13 Minuten p.ad. bei $4,0 \pm 0,5$.

Zeitlicher Verlauf der Herz-Kreislaufparameter, Versuchsreihe B Tabelle 9

t [min]	min post injectionem					min post antidotum				
	VW	5	10	15	20	25	30	3	8	13
HF [min ⁻¹] n=7	$\bar{x}$	88,3	88,3	86,3	80,8	77,4	73,7	82,0	78,8	82,6
	SD	23,7	28,6	36,1	28,5	23,8	20,0	28,0	17,4	17,5
	SE	9,0	10,8	13,6	10,8	9,0	7,5	10,6	6,6	6,6
HZV [l·min ⁻¹] n=7	$\bar{x}$	7,4	5,9	5,3	5,2	5,5	5,4	5,9	5,7	5,8
	SD	2,7	2,3	2,0	2,1	1,8	1,6	2,2	1,9	1,9
	SE	1,0	0,9	0,8	0,8	0,7	0,6	0,8	0,7	0,7
HZV norm [ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹] n=7	$\bar{x}$	215,6	171,4	156,7	153,1	163,4	166,9	172,1	172,3	172,6
	SD	45,4	42,5	43,7	44,9	41,8	39,0	48,7	50,6	47,8
	SE	17,2	16,1	16,5	17,0	15,8	14,7	18,4	19,1	18,1
SV norm [ml·kg ⁻¹] n=7	$\bar{x}$	2,6	2,1	2,0	2,1	2,3	2,4	2,3	2,2	2,2
	SD	0,9	0,8	0,8	1,0	0,9	0,9	1,1	0,8	0,7
	SE	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4	0,4	0,3	0,3
TSR [dyn·sec·(cm ⁵) ⁻¹ ·kg ⁻¹ ·10 ³] n=7	$\bar{x}$	41,9	49,5	47,2	45,6	41,9	42,4	43,2	41,6	44,7
	SD	11,2	11,9	19,1	18,4	19,3	21,0	26,6	15,0	19,3
	SE	4,2	4,5	7,2	7,0	7,3	7,9	10,0	5,7	7,3
TPR [dyn·sec·(cm ⁵) ⁻¹ ·kg ⁻¹ ·10 ³] n=7	$\bar{x}$	3,4	5,0	5,1	6,8	5,9	5,7	4,5	3,7	4,0
	SD	1,5	2,7	3,1	3,3	2,4	2,3	2,3	1,5	1,4
	SE	0,6	1,0	1,2	1,2	0,9	0,8	0,8	0,6	0,5

* signifikante Veränderung zum Vorwert
** hochsignifikante Veränderung zum Vorwert

Zeitlicher Verlauf der Herz-Kreislaufparameter, Versuchsreihe B

Tabelle 10

t [min]	min post injectionem					min post antidotum				
	VW	5	10	15	20	25	30	3	8	13
P _a syst[mmHg] n=7	$\bar{x}$	128,3	114,4	104,4	99,7	95,6	96,6	101,8	98,4	102,1
	SD	17,3	20,6	22,9	20,2	21,4	19,7	17,9	10,2	21,8
	SE	6,3	6,5	7,8	8,7	7,6	8,1	6,7	3,8	8,2
P _a diast[mmHg] n=7	$\bar{x}$	96,4	87,7	70,3	64,8	62,0	62,0	71,3	69,8	74,3
	SD	13,3	17,6	22,9	22,2	18,8	22,3	15,4	10,0	20,7
	SE	5,0	6,7	8,7	8,4	7,1	8,4	5,8	3,8	7,8
P _a mean[mmHg] n=7	$\bar{x}$	108,6	102,3	87,3	82,0	79,6	81,4	86,8	82,3	89,1
	SD	12,2	16,3	22,9	21,9	20,3	21,8	17,5	8,8	23,1
	SE	4,6	6,1	8,6	8,3	7,6	8,2	6,6	3,3	8,7
P _a p[mmHg] n=7	$\bar{x}$	13,1	14,4	13,1	15,8	16,0	15,1	13,7	13,7	13,6
	SD	5,1	7,2	6,8	7,1	7,3	7,4	7,2	5,6	5,4
	SE	1,9	2,7	2,6	2,7	2,8	2,8	2,7	2,1	2,0
P _c wp[mmHg] n=7	$\bar{x}$	4,1	4,3	3,6	3,8	4,1	3,4	4,7	6,0	5,1
	SD	3,6	2,4	2,6	2,9	3,2	3,4	3,9	3,9	2,8
	SE	1,4	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,1

* signifikante Veränderung zum Vorwert
 ** hochsignifikante Veränderung zum Vorwert

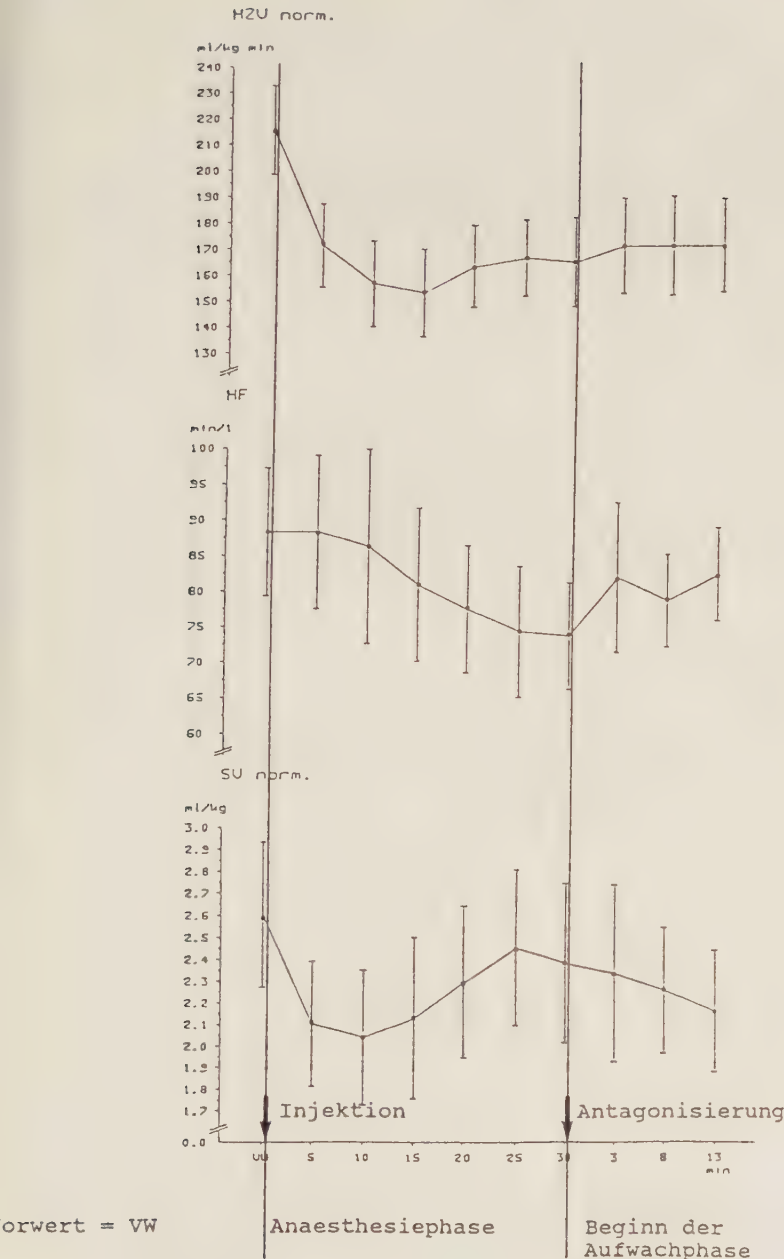


Abb. 5: Untersuchungsreihe B: zeitlicher Verlauf der Herz-Kreislaufparameter (normiertes Herzzeitvolumen, Herzfrequenz, normiertes Schlagvolumen) vor Anaesthetikainjektion, während der Anaesthesiedauer und nach Antagonisierung des Morphinanteils. Dargestellt werden Mittelwerte und Standardfehler.

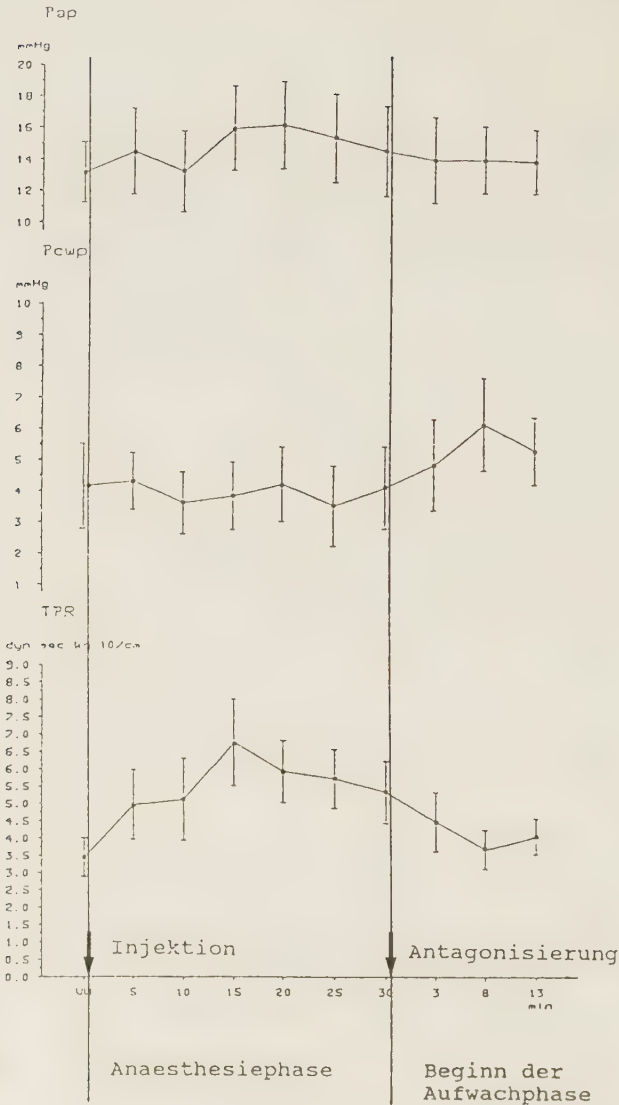


Abb. 6: Untersuchungsreihe B: zeitlicher Verlauf der Kreislaufparameter (Pulmonalarteriendruck, pulmonalarterieller Verschlussdruck, totaler pulmonaler Gefäßwiderstand) vor Anaesthetikainjektion, während der Anaesthesiedauer und nach Antagonisierung des Morphinanteils. Dargestellt werden Mittelwerte und Standardfehler.

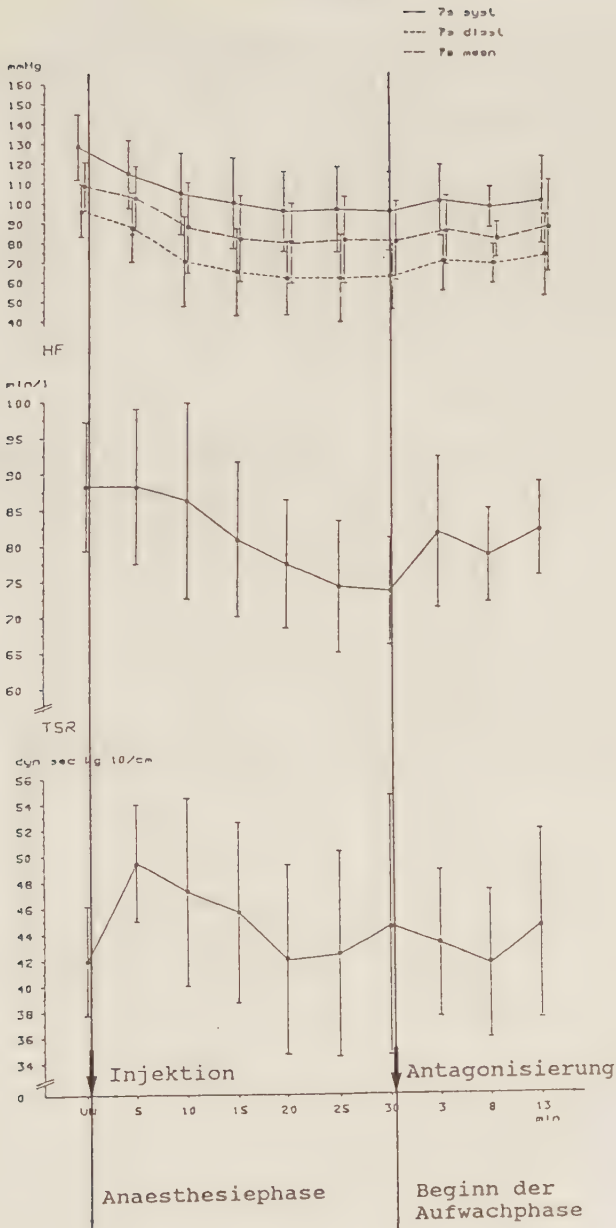


Abb. 7: Untersuchungsreihe B: zeitlicher Verlauf der Herz-Kreislaufparameter (systolischer, diastolischer, mittlerer, arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, peripherer systemischer Gefäßwiderstand) vor Anaesthetikainjektion, während der Anaesthesiedauer und nach Antagonisierung des Morphinanteils.
Dargestellt werden Mittelwerte und Standardfehler.

3.3.2.2. Atemparameter, Säure- und Basenhaushalt

(siehe Tabelle 11, S. 97, Tabelle 12, S. 102; Abb. 8,9, S.98-99, Abb. 10, S. 103)

Die Atemfrequenz (AF [min^{-1}])

ist während des gesamten Versuches nicht signifikant erniedrigt. Sie fällt von $34,4 \pm 10,2$ im Vorwert kontinuierlich bis auf $15,6 \pm 2,2$ mit der 20. Minute ab, steigt bis zur 30. Minute leicht auf $16,8 \pm 2,3$ an, ist 3 Minuten p.ad. bereits auf $19,7 \pm 3,4$ und 30 Minuten p.ad. auf $21,4 \pm 4,4$.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2} [mmHg])

vermindert sich bis zur 30. Minute hochsignifikant auf $48,4 \pm 3,7$ im Vergleich zum Wachwert von $76,4 \pm 1,9$. Bereits 3 Minuten p.ad. steigt der P_{aO_2} auf $70,7 \pm 5,1$ an, eine hochsignifikante Steigerung im Verhältnis zu den Werten bei Minute 20 und 30 ($49,7 \pm 3,0$ und $48,4 \pm 3,7$). Mit der 8. Minute p.ad. fällt der Druck auf $64,0 \pm 5,8$ zurück und zeigt 13 Minuten p.ad. $64,6 \pm 4,3$ an, ein Wert, der im Vergleich zum 20. Minute-Wert ($49,7 \pm 3,0$) hochsignifikant und im Vergleich zum 30. Minute-Wert ($48,4 \pm 3,7$) signifikant erhöht ist.

Der arterielle Kohlendioxydpartialdruck (P_{aCO_2} [mmHg])

steigt von initial $33,0 \pm 1,1$ kontinuierlich ab der 20. Minute hochsignifikant bis auf $43,2 \pm 1,7$ in der 30. Minute an. Bereits 3 Minuten p.ad. ist er auf $35,8 \pm 1,4$ zurückgegangen, ein signifikanter Abfall im Verhältnis zum 15., 20. und 25. Minuten-Wert ($40,1 \pm 1,14$, $41,7 \pm 1,4$, $43,2 \pm 1,7$). 8 Minuten p.ad. wieder signifikant zum Wachwert erhöht auf $38,1 \pm 1,7$, sinkt der Druck mit der 30. Minute p.ad. auf $36,8 \pm 2,0$ zurück, eine signifikante Abnahme im Vergleich zum Wert in der 30. Minute ($43,2 \pm 1,7$).

Zeitlicher Verlauf der Atemparameter, Versuchsreihe B

Tabelle 11

t [min]	min post injectionem					min post antidotum				
	VW	5	10	15	20	25	30	3	8	13
AF[min^{-1}] n=7	$\bar{x}$	34,4	23,6	17,6	16,4	15,6	16,7	16,8	19,7	19,7
	SD	26,9	8,4	5,8	6,7	5,9	6,9	6,2	9,0	10,3
	SE	10,2	3,2	2,2	2,5	2,2	2,6	2,3	3,4	3,9
P_aO_2 [mmHg] n=7	$\bar{x}$	76,4	74,4	62,0	53,8	49,7	50,4	48,4	70,7	64,0
	SD	5,1	14,1	16,5	12,6	8,0	11,3	9,8	13,6	15,5
	SE	1,9	5,3	6,2	4,7	3,0	4,3	3,7	5,1	5,8
P_aCO_2 [mmHg] n=7	$\bar{x}$	33,0	32,0	36,6	37,2	40,1	41,7	43,2	35,8	38,1
	SD	2,9	4,0	5,1	5,3	3,0	3,7	4,5	3,8	4,4
	SE	1,1	1,5	1,9	2,0	1,1	1,4	1,7	1,4	1,7
pH_a [-lg(H_3O^+)] n=7	$\bar{x}$	7,489	7,518	7,471	7,454	7,433	7,421	7,411	7,469	7,480
	SD	0,034	0,064	0,049	0,052	0,044	0,037	0,037	0,047	0,045
	SE	0,013	0,024	0,018	0,019	0,016	0,014	0,014	0,018	0,017
HCO_3^- [mmol/l] n=7	$\bar{x}$	25,4	26,3	26,8	26,2	27,1	27,4	27,9	26,5	28,8
	SD	2,3	3,5	2,6	1,9	2,0	3,4	3,9	4,2	3,9
	SE	0,9	1,3	1,0	0,7	0,8	1,3	1,5	1,6	1,5
BE_a [mmol/l] n=7	$\bar{x}$	3,0	4,4	3,8	3,0	3,3	3,4	3,6	3,4	5,6
	SD	2,3	3,9	2,6	1,8	2,4	3,5	3,9	4,3	4,0
	SE	0,9	1,4	1,0	0,7	0,9	1,3	1,5	1,6	1,5

* signifikante Veränderung zum Vorwert
 ** hochsignifikante Veränderung zum Vorwert

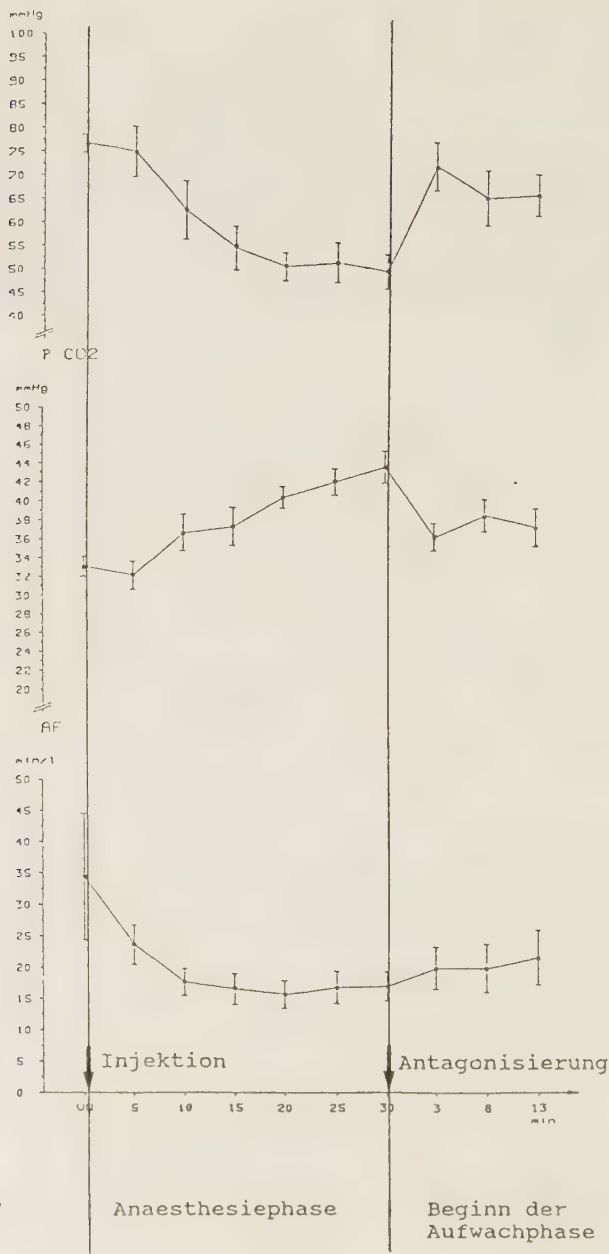


Abb. 8: Untersuchungsreihe B: zeitlicher Verlauf der Atemparameter (Sauerstoffpartialdruck, Kohlendioxidpartialdruck, Atemfrequenz) vor Anaesthetikainjektion, während der Anaesthesiedauer und nach Antagonisierung des Morphinanteils. Dargestellt werden Mittelwerte und Standardfehler.

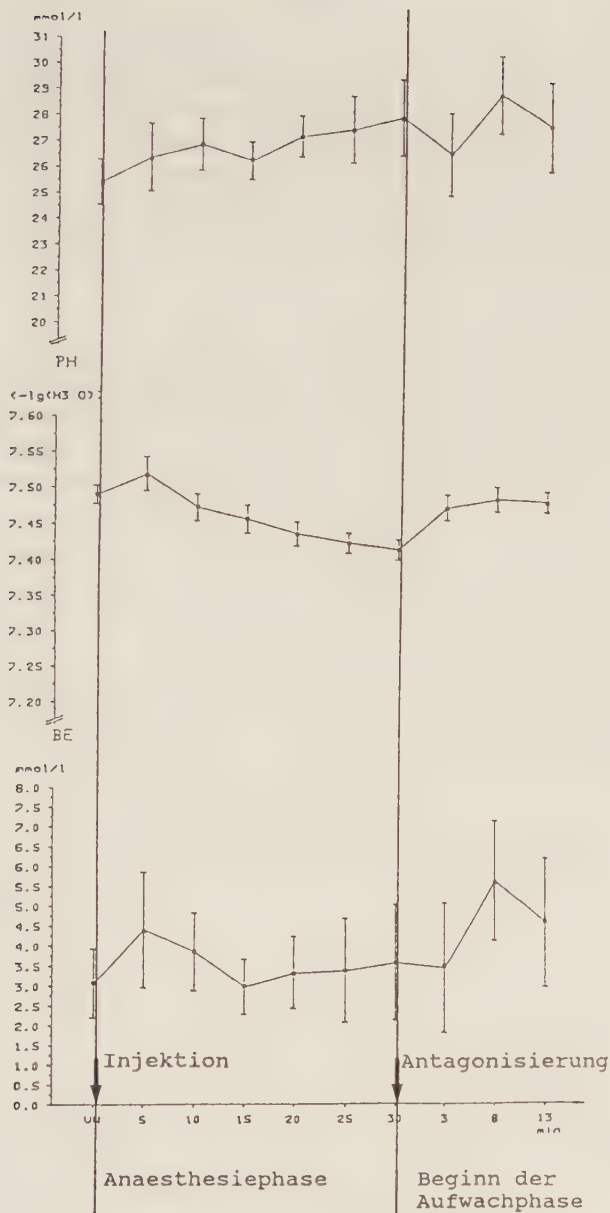


Abb. 9: Untersuchungsreihe B: zeitlicher Verlauf der Säure-Basen-Parameter (Standardbikarbonat, pH-Wert und Base Excess) vor Anaesthetikainjektion, während der Anaesthesiedauer und nach Antagonisierung des Morphinanteils. Dargestellt werden Mittelwerte und Standardfehler.

Der arterielle pH-Wert (pH_a [$-\lg \text{H}^+$])

verringert sich vom Vorwert $7,48 \pm 0,013$ in der 20. Minute signifikant auf $7,43 \pm 0,016$ und bis zur 30. Minute hochsignifikant auf $7,41 \pm 0,0914$. 3 Minuten p.ad. erhöht er sich im Vergleich zum 30. Minuten-Wert signifikant auf $7,46 \pm 0,018$. Bis zur 13. Minute p.ad. steigt er im Vergleich zum 30. Minuten-Wert signifikant weiter auf $7,47 \pm 0,014$.

Das arterielle aktuelle Bikarbonat (HCO_{3a} [mmol/l])

steigt vom Vorwert $25,4 \pm 0,9$ leicht an bis auf $27,9 \pm 1,5$ in der 30. Minute, ist jedoch nie signifikant erhöht. 3 Minuten p.ad. auf $26,5 \pm 1,6$ abgefallen, erhöht es sich 8 Minuten p.ad. auf $28,8 \pm 1,5$ und liegt 13 Minuten p.ad. bei $27,5 \pm 1,7$.

Der arterielle Basenüberschuß (BE_a [mmol/l])

steigt in der 5. Minute von initial $3,0 \pm 0,9$ auf $4,4 \pm 1,4$ und sinkt bis zur 15. Minute auf $3,0 \pm 0,7$ ab. Mit der 30. Minute hat er $3,6 \pm 1,5$. In der 8. Minute p.ad. steigt der Wert bis auf $5,6 \pm 1,5$ an und liegt 13 Minuten p.ad. bei $4,6 \pm 1,6$.

Der arterielle Haemoglobingehalt (Hba [Gew%])

bleibt ohne signifikante Veränderung. Von einem initialen Wert von $10,8 \pm 0,8$ sinkt er bis zur 30. Minute auf $8,9 \pm 0,4$ ab, steigt jedoch bis zur 13. Minute p.ad. auf $9,8 \pm 0,8$ an.

Der arterielle Oxyhaemoglobingehalt (HbO_2a [Gew%])

sinkt mit der 15. Minute signifikant von $92,8 \pm 1,0$ im Kontrollwert auf $79,1 \pm 5,1$ ab und weiter hochsignifikant auf $74,2 \pm 3,6$ bis zur 30. Minute. 3 Minuten p.ad. ist der Wert auf $89,8 \pm 1,6$ angestiegen, im Vergleich zum 30. Minuten-Wert, hochsignifikant erhöht. 8 Minuten p.ad. geht er auf $87,0 \pm 1,7$ signifikant zum Kontrollwert zurück, steigt 13 Minuten p.ad. auf $88,6$ an, im Vergleich zum Vorwert hochsignifikant erniedrigt, im Vergleich zum 30. Minuten-Wert hochsignifikant erhöht.

Die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz

(AVDO₂ [mlO₂.100ml⁻¹ Blut])

steigt mit der 5. Minute von $4,2 \pm 0,6$ auf $5,4 \pm 0,3$ an und fällt dann bis zur 30. Minute auf $2,6 \pm 0,5$ ab. Bereits 3 Minuten p.ad. ist sie wieder auf $3,8 \pm 0,4$ angestiegen und hat 13 Minuten p.ad. nur geringgradig abgenommen ($3,6 \pm 0,8$).

Die pulmonale Shunt-Fraktion (Qs/Qt)

nimmt bereits nach 5 Minuten stark aber nicht signifikant von $0,4 \pm 0,2$ auf $0,2 \pm 0,2$ ab und steigt dann signifikant weit über den Vorwert auf $0,5 \pm 0,1$ an. 3 Minuten p.ad. ist sie auf $0,2 \pm 0,0$ zurückgefallen und bleibt ab der 8. Minute p.ad. bei $0,3 \pm 0,0$.

Zeitlicher Verlauf der Werte für Haemoglobin, Oxyhaemoglobin, AVDO₂,
Pulmonaler Shunt, Versuchsreihe B

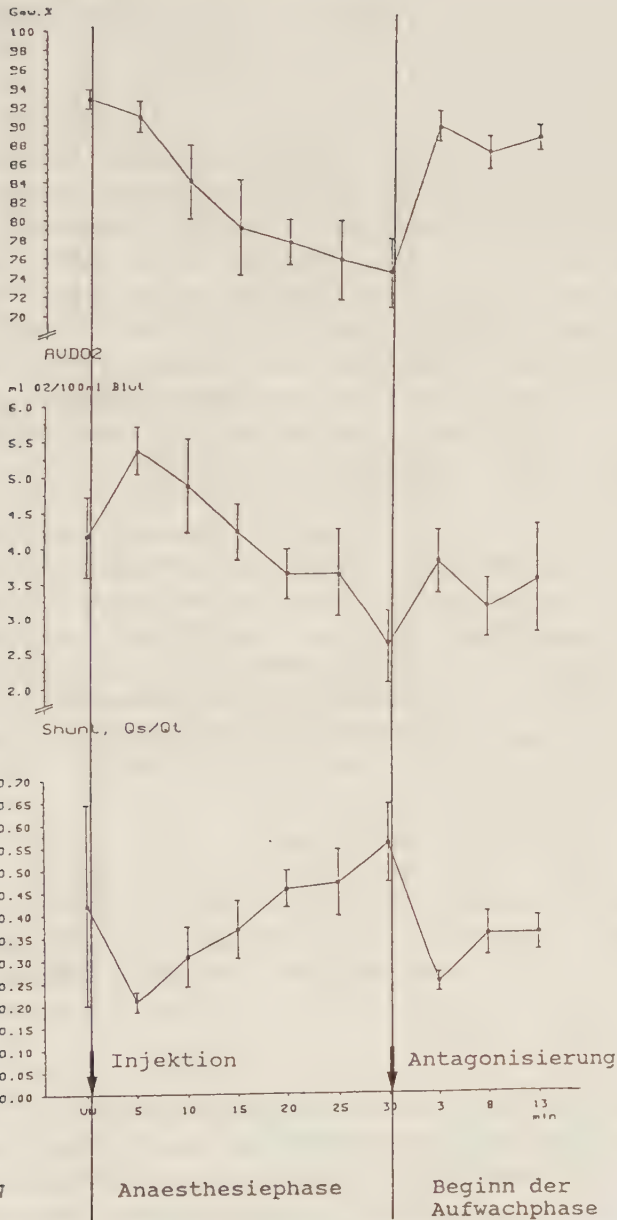
Tabelle 12

t [min]	min post injectionem					min post antidotum				
	VW	5	10	15	20	25	30	3	8	13
HB _A [Gew %] n=7	$\bar{X}$	10,8	10,6	10,0	9,3	9,4	8,9	9,0	9,3	9,8
	SD	2,2	1,6	1,6	1,4	1,6	1,1	1,8	1,0	2,2
	SE	0,8	0,6	0,6	0,5	0,6	0,4	0,7	0,4	0,8
HBO _{2,a} [Gew %] n=7	$\bar{X}$	92,8	90,9	84,0	79,1	77,5	75,6	89,8	87,0	88,6
	SD	2,7	4,4	10,3	13,4	6,4	11,1	4,3	4,6	3,7
	SE	1,0	1,7	3,9	5,1	2,4	4,2	1,6	1,7	1,3
AVDO ₂ · 100 ml ⁻¹ Blut n=7	$\bar{X}$	4,2	5,4	4,9	4,2	3,6	3,6	3,8	3,2	3,6
	SD	1,5	0,9	1,7	1,0	0,9	1,6	1,2	1,1	2,1
	SE	0,6	0,3	0,7	0,4	0,4	0,6	0,4	0,4	0,8
Q _S /Q _T n=7	$\bar{X}$	0,4	0,2	0,3	0,4	0,5	0,5	0,2	0,3	0,3
	SD	0,6	6,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,0	0,1	0,1
	SE	0,2	0,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0

* signifikante Veränderung zum Vorwert

** hochsignifikante Veränderung zum Vorwert

HB 02



Vorwert = VW

Anaesthesiephase

Beginn der Aufwachphase

Abb.10: Untersuchungsreihe B: zeitlicher Verlauf der Werte für Oxyhämoglobingehalt, arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz und pulmonale Shunt-Fraktion vor Anaesthetikainjektion, während der Anaesthesiedauer und nach Antagonisierung des Morphinanteils. Dargestellt werden Mittelwerte und Standardfehler.

4. DISKUSSION

4.1. Applikationsform der Anaesthetie

Durch den mit geringen Injektionsvolumina möglichen Distanzbeschuß werden Streßfaktoren, die durch Annäherung an das Wildtier oder durch das Einfangen entstehen, eingeschränkt und so vor einer Immobilisation Unruhe und Angst weitgehend vermieden. So äsen häufig die Tiere nach Beschuß, wenn der Pfeil abgefallen ist, noch ruhig weiter. Die Vermeidung von Angst ist bei Wildtieren besonders wichtig, da es sehr schnell zu einem Anstieg des Katecholaminspiegels im Blut kommt und dadurch die Anaesthesiewirkung herabgesetzt wird (SHORT, 1987).

Weiterhin ruft eine vermehrte Katecholaminausschüttung Fluchtreaktionen hervor, die zu verstärkter Muskeltätigkeit sowie zur Hyperventilation mit nachfolgender Azidose führen: Es kommt also zu einer Stimulierung des vegetativen Nervensystems und zu vermehrter Kalziumionenfreisetzung, was wiederum die Wirksamkeit eines Anaesthetikums an den erregbaren Membranen herabsetzt und erheblich verzögert (MORTELMANS, 1971).

4.2. Wirkungseintritt der Anaesthetie

Der Verlust des Stehvermögens erfolgt bei den meisten Tieren sehr rasch, zwischen der 2. und 5. Minute (Ausnahmen sind der Yak und der Auerochse, bei denen jedoch eine zu niedrige Carfentanyl-dosis gewählt wurde, sowie die Steinböcke).

Der schnelle Wirkungseintritt ist vor allem durch den Hyaluronidasezusatz im Injektat zu erklären (HATLAPA und WIESNER, 1982), durch welchen die Anaesthetika schneller resorbiert werden, sodaß bereits kurz nach Beschuß die sedative Komponente wirksam werden kann. Durch die psychische Dämpfung wird einer angstbedingten Katecholaminausschüttung entgegengewirkt und außerdem die zentralnervöse Erregung, welche Carfentanyl in der Anflutungsphase hervorruft, ver-

mindert (HAPKE, 1969; HOFMEYER, 1977a,b; DE VOS, 1978; WIESNER et al., 1984a).

4.3. Anaesthesietiefe

Mit Ausnahme von Yak und "Ur" (beide Unterfamilie der Rinder) ist bei allen Tieren die chirurgische Toleranz ausreichend und die Analgesie gut.

4.4. Klinisches Verhalten während der Anaesthesie

4.4.1. Anflutungsphase

In der Anflutungsphase können leichte bis mäßige Exzitationen beobachtet werden:

- Myoklonien der Hinterhand sind nur bei Elchen zu beobachten.
- Stelzengang und Trippeln zeigen Davidshirsche, Rinder, Ziegenartige und Gazellenartige.
- Manegebewegungen werden bei Schafen, Rindern und Gazellenartigen beobachtet.
- Zähneknirschen zeigen Schafe.
- Opisthotonus ist bei Riedböcken festzustellen.

Diese Beobachtungen stimmen mit der Beschreibung von HOFMEYER (1977), DE VOS (1978), WIESNER et al. (1984a), MEULEMAN et al. (1984) und BAILEY et al. (1985) bei Wildtieren überein.

Die Exzitationen weisen auf eine zentrale Stimulation des extrapyramidalen Systems durch Carfentanyl in der Anflutungsphase hin.

Da Xylazin nach intramuskulärer Injektion zunächst nur sedierende und erst nach 5 bis 10 Minuten relaxierende Wirkungen entfaltet (SHORT, 1987), kann zu Beginn der Anflutungsphase die durch Carfentanyl hervorgerufene zentrale Stimulation noch nicht gänzlich ausgeschaltet werden.

Die bei einigen Tieren beobachtete Allotrophagie in der Einschlafphase könnte durch Carfentanyl induziert sein. Auch DE VOS (1978) beobachtet dieses Phänomen bei Wildwiederkäuern während der Einschlafphase. Da jedoch auch während der Rekonvaleszenzphase Allotrophagie gesehen wird, obwohl Carfentanyl bereits antagonisiert ist, bleibt die Vermutung, daß dieses Erscheinungsbild auch eine durch Xylazin bedingte Nebenwirkung sein könnte oder auch pharmakounspezifisch dem Übergang vom Analgesiestadium (Stadium I) zum Exzitationsstadium (Stadium II) des Narkoseschemas nach GÜDEL (WESTHUES und FRITSCH, 1961) zugeordnet werden kann.

4.4.2. Oberflächliche Anaesthesiephase

- leichter Muskeltremor ist bei den Hirschen und Steinböcken zu beobachten.
- starke Kieferspannung und Zähneknirschen zeigen Schafe und Steinböcke.
- Opisthotonische Kopfhaltung zeigen Ziegenartige, Waldböcke, Riedböcke, Kuhantilope sowie Gazellenartige.

Diese überschießenden Muskelkontraktionen zu Beginn der oberflächlichen Anaesthesie sprechen für die noch andauernde Erregung des zentralen Nervensystems durch Carfentanyl und die noch nicht vollständig ausgeprägte muskelrelaxierende Wirkung von Xylazin. In den zwei letzten Dritteln der oberflächlichen Anaesthesiephase sind die Tiere dann gut entspannt.

Ob die opisthotonische Kopfhaltung, die selbst nach guter Muskelrelaxation der Extremitäten noch vereinzelt bestehen bleibt, allein Zeichen der erregenden Wirkung von Carfentanyl ist, bleibt fraglich. So tritt Opisthotonus z.B. bei Kameliden auch nach Gabe von Etorphin/Xylazin oder nach alleiniger Applikation von Xylazin auf (WIESNER, pers. Mttlg.).

- Die Zungenparese bei Rindern sowie der Vorfall der Membrana nictitans bei Elchen und Markhor sind auf die muskelrelaxierende Wirkung von Xylazin zurückzuführen (SAGNER et al., 1968; BAYER, 1984). Die starke Speichelsekretion bei den Rindern ist ebenfalls Folge des α_2 -Agonisten Xylazin (BAYER, 1984).

4.4.3. Tiefe Anaesthesiephase

- Der bei Elchen beobachtete Penisvorfall ist Folge der muskelrelaxierenden Wirkung von Xylazin.
- Aspiration oder Tympanie kann in keinem Fall festgestellt werden.

4.4.4. Reflexausfälle unter Anaesthesiewirkung

Die Reflexe fallen bei allen hier untersuchten Unterfamilien in der gleichen Reihenfolge aus:

1. Hautsensibilität
2. Schluckreflex
3. Lidreflex
4. Ohrblasreflex
5. Cornealreflex (er bleibt bei den Rindern, Riedböcken und der Kuhantilope erhalten).
6. Zwischenzehenreflex (er bleibt bei den Rindern, Riedböcken und Gazellenartigen erhalten).

Die Reihenfolge der Reflexausfälle im 2. und 3. Stadium der Anaesthesie entspricht dem Schema der Anaesthesiestadien nach WESTHUES und FRITSCH (1961). So können für die Überprüfung der Tiere während der Carfantanylanaesthesie folgende Reflexe empfohlen werden:

- bei verlässlich belastbarer chirurgischer Toleranz sollten der Schluck-, Lid- und Ohrblasreflex ausgefallen sein, was gleichzeitig einer gut ausgeprägten Analgesie entsprechen soll.

4.5. **Klinisches Verhalten nach Antagonisierung**

4.5.1. Wiederauftreten der Reflexe nach Antagonisierung

Alle Reflexe sind sofort, spätestens 1 Minute nach intravenöser Diprenorphingabe, wieder auslösbar.

4.5.2. Aufstehversuche und Rekonvaleszenzzeit nach Antagonisierung

Erste Aufstehversuche werden bereits nach durchschnittlich 2,7 Minuten (Riedböcke) bis 9,0 Minuten (Kuhantilope) registriert.

Bei Waldböcken ($\bar{x}$ = 18,2 Minuten), Hirschen ($\bar{x}$ = 18,4 Minuten) und Ziegenartigen ($\bar{x}$ = 63,8 Minuten) ist die längere Rekonvaleszenzzeit nach Antagonisierung des Carfentanyl abhängig von der muskelrelaxierenden und sedierenden Wirkdauer des Xylazin.

Die Wirkdauer von Xylazin gibt SHORT (1987) mit 20 bis 90 Minuten für die muskelrelaxierende und 1 - 3 Stunden für die sedierende Wirkung an.

So kann vergleichend festgestellt werden, daß der Wiedereintritt des physiologischen Wachverhaltens mit dem Nachlassen der Xylazinwirkung zusammenfällt.

4.5.3. Aufwachphase

Salivation, Zungenparese, Allotrophagie und Zähneknirschen sind Zeichen von fortbestehender Xylazinwirkung (HIME und JONES, 1970; GAUCKLER und KRAUS, 1970; SEIDEL, 1971; ROUGHTON, 1975).

4.5.4. Rekonvaleszenzphase

Zu Beginn sind weiterhin unterschiedlich ausgeprägte Salivation, Allotrophagie und Zungenparese zu beobachten. Die Tiere zeigen anfänglich alle mehr oder weni-

ger unsicheren oder trippelnden Gang, wanken hin und her und schließen zum Teil die Augen.

Während Hirsche und Waldböcke sich relativ schnell erholen, ist die Rekonvaleszenzphase bei den Ziegenartigen sehr ausgedehnt.

Desorientiertes, gedämpftes Verhalten, stark herabgesetztes Reaktionsvermögen sowie Schläfrigkeit halten bei einem Markhor 106 Minuten, bei einem Steinbock 154 Minuten an, vermutlich immer noch eine xylazinbedingte Erscheinung.

DE VOS (1978) beschreibt bei Steinböcken mit gleicher Anaesthesie auch bei hohen Antidot-Dosen auffallend lange Rekonvaleszenzphasen.

Diese Beobachtungen unterstreichen Untersuchungen über Diprenorphin als reinen Morphinantagonisten (CHANG et al., 1981; FREYE et al. (1983a), der die Wirkung von Xylazin in keiner Weise beeinträchtigt.

4.6. Herz- Kreislaufsystem

Ein leichter initialer Herzfrequenzanstieg ist bei den Hirschen (ca. 4%) festzustellen. Bei den anderen Tierfamilien ist bei der ersten möglichen Messung eine Herzfrequenz auf Kontrollniveau oder sogar ein leichter Herzfrequenzabfall zu verzeichnen.

Da die bradykarde Wirkung von Xylazin offensichtlich erst mit der 10. Minute nach intramuskulärer Applikation eintritt (SHORT, 1987), ist für die anfängliche Tachykardie Carfentanyl verantwortlich zu machen. Erklärbar ist dieser Umstand mit der initialen Erregung des extrapyramidalen Zentralnervensystems durch Carfentanyl. Auch MEULEMAN et al. (1984) messen bei Elchen, die nur mit Carfentanyl alleine anaesthetisiert werden, anfänglich leichte Herzfrequenzerhöhung.

In den darauffolgenden Anaesthesiephasen wird übereinstimmend eine starke bis massive Herzfrequenzabnahme gemessen. Diese Bradykardie ist bei den Elchen relativ schwach, während sie bei den Schafen massiv ausgeprägt ist.

Ursachen dieser Bradykardie sind einerseits zentrale Effekte wie Sympathikushemmung durch Xylazin sowie eine xylazininduzierte Hemmung der Katecholaminausschüttung und dessen positiv chronotrope Wirkung am Herzen sowie die Erhöhung des Vagotonus (KRONEBERG et al., 1967; SCHMITT et al., 1970; KNIGHT, 1980; HSU et al., 1981a).

Zusätzlich ist nach Meinung von AZIZ und CARLYLE (1978) eine lokalanaesthetische Wirkung von Xylazin direkt am Herzmuskel mit bradykarder Wirkung nicht auszuschließen. VLACHOS et al. (1979) beschreiben beim Schaf unter Xylazin ebenfalls extrem erniedrigte Herzfrequenzwerte (bis zu 65%).

Obwohl HOFMEYR (1977) und DE VOS (1978) bei Feldstudien an Ungulaten unter Carfentanyl keine bradykarde Wirkung feststellen können, ist anzunehmen, daß Carfentanyl, mit einer den übrigen Morphinen vergleichbaren Wirkungsweise, an der ausgeprägten Bradykardie während der eigentlichen Anaesthesiephase beteiligt ist.

So fungiert das dem Carfentanyl chemisch verwandte synthetische Opioid Fentanyl als μ -Rezeptor-Agonist. Seine parasymphikomimetische Wirkung verursacht eine Herzfrequenzabnahme, die mehrere Stunden andauern kann (FREYE, 1974). Eine ähnliche Wirkung kann für Carfentanyl angenommen werden.

Die intravenöse Gabe von Diprenorphin führt innerhalb von 1 bis 2 Minuten zu einem mäßigen Herzfrequenzanstieg.

Der Opioidantagonist scheint das Carfentanyl von den Rezeptoren zu verdrängen und somit dessen Wirkung aufzuheben (FORTH et al., 1980).

Der nur mäßige Herzfrequenzanstieg unter Diprenorphin ist Ausdruck einer alleinigen Opioidantagonisierung mit Fortbestand der vagotonischen Xylazinwirkung. Bei Antagonisierung einer Carfentanyl-Monoanaesthesie kommt es zu wesentlich stärkeren Herzfrequenzerhöhungen (HILLIDGE und LEES, 1974; HERMANSEN und LARSEN, 1974; BECKER und BEGLINGER, 1980).

Das normierte Herzzeitvolumen sinkt während der Labormessungen signifikant um ca 29% ab.

In der Versuchsreihe A werden analog hierzu bei Davidschirsen, Kuhantilope und einer Edmigazelle schlecht gespannte Blutgefäße und weicher Puls mit kleinen Wellen gemessen.

Auch bei den Waldböcken und Riedböcken deutet die zunehmende Porzellanfärbung der Schleimhäute auf ein vermindertes Herzzeitvolumen hin (HALL und CLARKE, 1983).

Nach Diprenorphingabe steigt das Herzzeitvolumen um 20% langsam an.

Analog dazu zeigt das Schlagvolumen während der tiefen Anaesthesiephase nach initialem Abfall einen Anstieg, der fast Normalwerte erreicht. Nach Antagonisierung hat es wieder abfallende Tendenz.

Die Herzzeitvolumenverminderung ist als Folge der Herzfrequenzabnahme und des Anstiegs des peripheren Widerstandes in den Extremitäten und splanchnikusinnervierten Gefäßen von Organen zu sehen (AZIZ und CARLYLE, 1978).

Auch das Verhalten des Schlagvolumens ist eine Folge der Bradykardie, da mit zunehmender Frequenzverringerung der Ventrikel eine verbesserte Füllung aufweist.

Folglich bewirkt die Antagonisierung mit Frequenzanstieg auch wieder ein Anstieg des normierten Herzzeitvolumens und einen Abfall des Schlagvolumens durch abnehmende Ventrikel-füllung.

Der Anstieg des normierten Herzzeitvolumens nach Antagonisierung ist auch als Folge eines erneuten Abfalls des totalen peripheren Widerstands (eine Beobachtung, die auch HILLIDGE und LEES (1976) machen) zu erklären.

Der Aortendruck nimmt während der Anaesthesie stark ab und ist auch 13 Minuten nach Antagonisierung noch signifikant zum Kontrollwert erniedrigt. Die bei den Wildungulaten gemessene verlängerte Kapillarfüllungszeit weist ebenfalls auf eine Hypotonie hin.

SAGNER et al. (1968), BECKER et al (1978), AZIZ und CARLYLE (1978) berichten in Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen von signifikanten Blutdruckabfällen bei Paarhufern durch Xylazin.

Ursache der Hypotonie dürfte die Herzfrequenzverminderung (AZIZ und CARLYLE, 1978) als Folge einer Splanchnikusreizung mit zentral gesteuerter Blutdruckdepression sein (KRONEBERG et al., 1967).

In Analogie zu dem von SCHOLZ (1980) bei der Ratte unter Carfantanylanaesthesie festgestellten Blutdruckabfall um 13% kann auch bei Widerkäuern eine hypotensive Wirkung durch Carfantanyl vermutet werden, umsomehr, als die ermittelten Blutdruckabfälle weit unter den Werten für Xylazin liegen. Carfantanyl und Xylazin scheinen sich in ihrer Wirkung auf den Blutdruck zu addieren.

Die sehr zögernde Erholung des Blutdrucks nach Diprenorphingabe wird von HILLIDGE und LEE (1974) bei Ponies und von BECKER und BEGLINGER (1980) bei Göttinger Minischweinen bestätigt.

4.7. Lungenkreislauf

Eine mäßige Steigerung des Pulmonalarteriendruckes und des pulmonalkapillären Verschußdruckes nach Anaesthetikainjektion ist durch die Herzfrequenz- sowie Herzzeitvolumenabnahme und einen dadurch bedingten pulmonalen Rückstau zu erklären.

Der Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes kommt durch eine reduzierte Durchblutung schlecht ventilierter Lungenbezirke zustande. Durch die mangelhafte Belüftung nimmt die Sauerstoffkonzentration ab, was zu einer Verengung der Lungengefäße, insbesondere der Arteriolen führt (Euler-Liljestrand-Reflex), (SCHEUNERT und TRAUTMANN, 1976).

Die signifikante Erhöhung der pulmonalen Shunt-Fraktion (prozentualer Anteil von nicht oxygeniertem Blut am Herzzeitvolumen) hat ihre Ursache in der Verminderung des nor-

mierten Herzzeitvolumens, wodurch es aufgrund eines pulmonalen Rückstaus zu Perfusionsstörungen kommt. Die Folgen sind teilweise Vasokonstriktionen mit kompensatorischer Umverteilung des Blutflusses durch Eröffnung arterovenöser Shunts (SILBERNAGEL und DESPOPOULOS, 1983; SHORT, 1987).

ERHARDT et al. (1985) zeigen in ihren Untersuchungen, daß es bei Wiederkäuern in Allgemeinanaesthesie stets zu einem Anstieg des Pulmonalarteriendrucks und des pulmonalen Gefäßwiderstandes kommt, was allein schon eine Umverteilung des Blutflusses in der Lunge zur Folge haben könnte.

Diese Shuntbildung, die bis zu 5% physiologisch ist, kann durch regionale Abnahme der Ventilations- und Perfusions-Verhältnisse, Veränderungen der schwerkraftbeeinflussten regionalen Perfusion (z.B. Umlagern des Patienten), aber auch durch neurogene, zentralbedingte Veränderungen des Ventilations/Perfusions-Quotienten (z.B. durch Blockade der nervalen Gefäßwiderstandsregulation durch Anaesthetika, ERHARDT et al., 1985) eine pathologische Vergrößerung erfahren.

Obwohl die Ursache für die Ausbildung von großen pulmonalen Shunts noch nicht eindeutig geklärt ist, kann davon ausgegangen werden, daß das schnelle Entstehen dieses Kurzschlusses zentralnervöse und auch humorale Ursachen hat.

4.8. Atemparameter und Säure-Basenhaushalt

Bei allen Tiergruppen ruft die Kombinationsanaesthesie eine Atemdepression hervor.

Vor allem der Atemfrequenzabfall ist erheblich und zeigt bei den Hirschen in der 2. Anaesthesiephase mit 24% den stärksten Abfall. Die unter Laborbedingungen gemessenen Werte liegen 20 Minuten nach Anaesthetikainjektion sogar bei einem Abfall um 55%, während die Ziegenartigen im Feldversuch nur geringgradige Bradypnoe zeigen.

Bei einem Markhor und einem Defassa-Wasserbock setzt in der tiefen Anaesthesiephase Apnoe ein, der beim Wasserbock Schnappatmung vorausgeht. Eine Atemstimulation durch intra-

venöse Diprenorphingaben ist erforderlich. Beide Tiere erholen sich schnell.

Dem entgegen kann DE VOS (1978) in keinem Fall, selbst bei extrem hohen Dosen von Carfentanyl, starke Atemfrequenzabnahmen feststellen, die einer Gegenregulation bedürfen.

WIESNER et al. (1984a) beschreiben bei einem Damhirsch Schnappatmung. AZIZ und CARLYLE (1978) stellen bei Schafen, denen höhere Dosen von Xylazin injiziert werden, Atemfrequenzabnahme bis hin zu Apnoe fest.

Die Unterfamilie der Rinder kann aufgrund ihrer unzureichenden Anaesthesie nicht in die Beurteilung miteinbezogen werden. Die starken Abwehrreaktionen sowie das erhaltene Schmerzempfinden führen bei diesen Tieren zu Tachypnoe.

Entsprechend der uneffektiven, relativen Hypoventilation fällt der arterielle Sauerstoffpartialdruck hochsignifikant um 36,64% ab, der arterielle Kohlendioxydpartialdruck steigt hochsignifikant um 30,9% an.

Der pH fällt ebenfalls hochsignifikant von initial 7,48 auf 7,41 ab, bleibt damit aber im physiologischen Bereich.

Das aktuelle Bikarbonat ist bis zur Antagonisierung leicht erhöht, während der Basenüberschuß nach anfänglichem Anstieg kontinuierlich, aber nicht signifikant absinkt.

Der Anstieg des aktuellen Bikarbonats ist durch den hochsignifikanten Anstieg des Kohlendioxydpartialdrucks zu erklären. Das Bikarbonat-Puffersystem wirkt der Tendenz zur respiratorischen Azidose entgegen.

Entsprechend dem pH nimmt auch der Basenüberschuß nach initialem Anstieg ab, was auf eine metabolische Azidose hinweist. Es scheint hier eine beginnende respiratorische Azidose von einer metabolischen überlagert zu werden (SILBERNAGEL und DESPOPOULOS, 1983).

Der arterielle Oxyhaemoglobingehalt sinkt während der Anaesthesie bis zur Antagonisierung ab. Diese verminderte Sauerstoffsättigung des Blutes geht parallel zu einem erniedrigten Sauerstoffpartialdruck und wird verstärkt durch den kontinuierlichen pH-Abfall (Bohr-Effekt).

Durch den sinkenden pH und Kohlendioxydpartialdruckanstieg wird das Sauerstoffbindungsvermögen des Haemoglobins verschlechtert (SILBERNAGEL und DESPOPOULOS, 1983).

Auch die sich zyanotisch verfärbenden Schleimhäute der Davidshirsche, einer Edmigazelle, eines Markhors und eines Defassa-Wasserbucks weisen auf eine Abnahme des Sauerstoffpartialdrucks und des Oxyhaemoglobingehalts im Blut hin (SHORT, 1987).

Die Verminderung der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz bei gleichbleibender venöser Sauerstoffspannung weist auf einen abnehmenden Sauerstoffverbrauch durch mangelndes Sauerstoffangebot hin.

Der Haemoglobinabfall spricht für eine Speicherung der Erythrozyten in der Milz, verursacht durch den Tranquilizer Xylazin (MONZALLY et al., 1972).

Während MEULEMAN et al. (1984) und SEAL et al. (1985) bei Elchen unter Carfentanyl eine deutliche Bradypnoe feststellen, und SCHOLZ (1980) bei der Ratte unter Carfentanyl eine ausgeprägte Atemdepression in Bezug auf die Blutgaswerte bestätigt, mißt HOFMEYR (1977) nur nach extrem langer Anaesthesiedauer beim Springbock leichte Frequenzabnahmen.

Auch DE VOS (1978) kann eine ausgeprägte Atemdepression nur für sehr hohe Carfentanyldosen bei Ungulaten feststellen.

WIESNER et al. (1984a) sprechen sogar von Tachypnoe bei Damhirsch, Gnu und Tahr unter Carfentanyl und MEULEMAN et al. messen bei Elchen und Wapiti noch nach 30 Minuten "annehbare" Kohlendioxydwerte im Blut. OBERHUBER (1981) gibt die Atemdepression beim Meerschweinchen unter Carfentanyl mit "gering" an.

Da Carfentanyl ein Derivat des Opioid Fentanyl ist, kann davon ausgegangen werden, daß es auch eine opiatbedingte Atemdepression hervorruft (FREYE et al., 1983b), die auf einer verminderten Ansprechbarkeit zentraler und peripherer Chemorezeptoren für erniedrigte Werte des pH und des Sauerstoffpartialdrucks und erhöhte Werte des Kohlendioxyd-

partialdrucks in Blut und Gewebe beruht (LEHMANN et al., 1983).

Auch Xylazin ist durch seine dosisabhängige, depressive Wirkung auf das Atemzentrum durch die Induktion von Brady-pnoe und Azidose an der Atemdepression maßgeblich beteiligt (ROSENBERGER et al., 1968; CLARKE und HALL, 1969; DE MOOR und DESMET, 1971; WITKE et al., 1971).

BECKER et al. (1978), KUMAR und THURMON (1979) sowie AZIZ und CARLYLE (1978) stellen bei Ziegen und Schafen eine atemdepressive Wirkung durch Xylazin fest, wobei aber die Veränderungen im Säure-Basenhaushalt nie das Ausmaß der Veränderungen erfahren, wie sie in der vorliegenden Arbeit unter der Carfentanyl/Xylazin-Kombinationsanaesthesie gesehen werden.

Bei allen untersuchten Tieren - mit Ausnahme der Kuhantilope - steigt die Atemfrequenz nach Diprenorphingabe sofort um ca. 10% (bei den Schafen) bis ca. 60% (bei den Ziegenartigen) an und erhöht sich in der Rekonvaleszenzphase noch weiter. Die Parameter des Säure-Basenhaushalts erholen sich durch den Opiatantagonisten schnell.

4.9. Besonderer Hinweis

Die Untersuchungen über das Yak und das auerochsenähnliche Rind, beide aus der Unterfamilie der Rinder, können nicht in die Wertung mit eingebracht werden, da keine belastbare Anaesthesie erzeugt werden konnte.

Obwohl beide Tiere Anaesthetikadosen erhalten hatten, die bei anderen Paarhufern der wirksamen Dosis entsprechen (das Yak lag mit der verabreichten Carfentanyldosis sogar um ca. 0,001 mg über dem errechneten Dosismittelwert, siehe Tabelle 4, S. 47), wurde der Wirkspiegel für eine chirurgische Toleranz nicht erreicht. Es bleibt daher weiteren Untersuchungen vorbehalten, zu überprüfen, ob bei der Unterfamilie der Rinder im Gegensatz zu den übrigen Ungulaten höhere Carfentanyldosen verabreicht werden müssen, ohne die Gefahr der Nebenwirkungen zu vergrößern.

4.10. Kritische Betrachtung

Aus klinischer Sicht scheint die Kombinationsanaesthesie Carfentanyl/Xylazin mit dem Hyaluronidasezusatz durch seinen raschen Wirkungseintritt für Wild- und Zooungulaten geeignet. Auch die geringen Injektionsmengen erleichtern die Fernimmobilisierung mit Blasrohr und Blasrohrgewehr erheblich.

Ein Nachteil während der Anflutungsphase ist jedoch der zeitlich gestaffelte Wirkungseintritt der beiden Anaesthetikakomponenten. So ist gerade zu Beginn, wenn Carfentanyl erregend auf das extrapyramidale System wirkt, noch keine muskelrelaxierende Wirkung von Xylazin zu erwarten.

Es wäre daher zu überlegen, ob eine Verabreichung von Xylazin ca. 10 Minuten vor der Carfentanylapplikation sinnvoller wäre, zumal bekanntlich Xylazin alleine beim domestizierten Wiederkäuer einen nakoseähnlichen, wenn auch chirurgisch nicht voll belastbaren Zustand bewirken kann (SAGNER et al., 1968). Allerdings wirkt sich die bei Ungulaten relativ lange Wirkungsdauer von Xylazin, nach Antagonisierung der Carfentanyl-Komponente, nachteilig aus.

Durch die sofortige kompetitive Antagonisierbarkeit des Opiatanteils der Anaesthesie ohne Relapseffekt ist es bei dieser Anaesthesie möglich, die massive Atemdepression, nach Beendigung der Operation, einzuschränken.

Nach ERHARDT et al. (1985) bewirkt jede Allgemeinanaesthesie beim Wiederkäuer eine Atemdepression als Folge der ausgeprägten Shuntbildung. So hat die Carfentanyl/Xylazin-Kombination anderen Anaesthesiemethoden die Möglichkeit der Antagonisierung wenigstens einer Anaesthesiekomponente voraus. Atem- und Kreislaufdepression können relativ rasch gemindert werden können.

Da die Analgesie bei der hier beschriebenen Anaesthesiemethode gut ausgeprägt ist und zudem noch durch die Reihenfolge der ausfallenden Reflexe in ihrer Tiefe überprüft werden kann (siehe Kapitel 4.4.4., S. 95), wäre in der Pra-

xis zu überprüfen, ob durch eine gezielte Titration der Diprenorphingaben lediglich die Atemdepression, hervorgerufen durch den Opioidanteil der Anaesthetie, zu beheben und zugleich die Analgesie zu erhalten wäre. Andererseits wären durch eine solche Steuerbarkeit der Anaesthetie auch weiterführende Untersuchungen, inwieweit eine Verlängerung der Anesthesiedauer durch Nachinjektion von Carfentanyl vertretbar wäre, möglich.

Die durch Xylazin entstandene Bradykardie wäre mit hohen Atropingaben in Grenzen zu halten.

Es ist zu empfehlen - wie bei jeder Allgemeinanaesthetie beim domestizierten Wiederkäuer - auch die Zootiere zu intubieren, selbst wenn dies durch die Feldbedingungen oft etwas schwieriger ist. Gerade bei Wild- und Zootieren ist eine Intubation angebracht, da man nicht immer sicher sein kann, daß der Patient wirklich 24-36 Stunden nüchtern war. Eine rasche Intubation kann einer Aspiration von abfließendem Panseninhalt vorbeugen.

Nach den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit ist die Kombinationsanaesthetie bei folgenden Ungulaten nicht zu empfehlen:

Steinbock:	aufgrund der langen Anflutungs- und Nachschlafphase,
Gazellenartige:	aufgrund der ausgeprägten Exzitationen in der Einschlafphase.

Die Kombinationsanaesthetie Carfentanyl/Xylazin ist bei Wildwiederkäuern mit ihren Vorteilen (gute Distanzimmobilisation, schneller Wirkungseintritt, gute Analgesie, sofortige Antagonisierbarkeit des Opioidanteils) und ihren Nachteilen (Atem- und Kreislaufdepression) einigen üblichen Wildtieranaesthetien (wie z.B. Fentanyl/Xylazin, Etomidat/Azepromazin, Ketamin/Xylazin, siehe Kapitel 2.2.5., S. 30 ff) ebenbürtig.

Die ermutigenden Untersuchungen von HAFNER (1988) zur Antagonisierung des Xylazin in der Ketamin/Xylazin-Anaest-

thesie ("Hellabrunner Mischung"), d.h. der Versuch einer Aufhebung der stark sedierenden Wirkung, legen den Gedanken an eine gleichzeitige Antagonisierung aller beteiligten Anaesthetikakomponenten nahe, wie dies bei Kombinationsanaesthesien des Hundes mit Fentanyl-Bezodiazepin (ERHARDT et al., 1986/87; EHMANN, 1989) bzw. Levomethadon-Xylazin (BONATH, 1988) beschrieben wird.

Inwieweit die vollständige Antagonisierung von Carfentanyl/Xylazin durch z.B. Diprenorphin in Kombination mit Tolazolin oder Yohimbin/4-Amino-pyridin für die Zoo- und Wildtiere sinnvoll wäre, bleibt weiterführenden Untersuchungen vorbehalten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In einer kombinierten Studie von Feld- und Laboruntersuchungen wird die Anaesthetie durch Carfentanyl, einem hochpotenten Analgetikum, und durch Xylazin, einem Hypno-Sedativum, sowie die Opioidantagonisierung durch Diprenorphin bei Zoonwiederkäuern und Hausziegen vorgestellt.

An 27 untersuchten Paarhufern des Tierparks Hellabrunn, in 7 Gruppen nach Unterfamilien gegliedert, werden unter Anaesthetie sowie nach Antagonisierung klinische Erscheinungen, Reflexe, Analgesie, chirurgische Toleranz, Exzitationen, Relaxation, Stehvermögen, Niedergehen und Aufstehen sowie klinisch meßbare Herz-Kreislauf- und Atmungsparameter erfaßt.

Bei einer Gruppe von 7 Ziegen werden anhand von Labormessungen Veränderungen der Herz-Kreislauf- und Atmungsparameter, des Saure-Basen-Haushaltes und der Blutparameter während der Anaesthetie ermittelt und deren Beeinflussung durch den Antagonisten Diprenorphin untersucht.

Der Dosismittelwert von Carfentanyl beträgt 0,0041 mg/Kg KGW, von Xylazin 0,11 mg/Kg KGW.

Die Kombinationsanaesthetie wird mittels Distanzimmobilisierung mit einem Telinject Blasrohr oder mittels Blasrohrgewehr intramuskulär verabreicht. Die Diprenorphindosis, die stets der funffachen Menge der Carfentanyldosis entspricht, wird intravenös appliziert.

Diese Allgemeinanaesthetie zeichnet sich - auch wegen des Zusatzes von Hyaluronidase - durch schnellen Wirkungseintritt aus. Zu Beginn der Einschlafphase treten jedoch Exzitationen auf. Analgesie und chirurgische Toleranz sind bei allen untersuchten Tieren mit Ausnahme der Familie der Rinder zufriedenstellend bis gut.

Nach Antagonisierung ist die Aufwachphase erheblich beschleunigt, die Reflexe sind sofort wieder auslösbar. Das Laufvermögen und die Dauer der Rekonvaleszenzzeit hängen jedoch entscheidend von der Wirkungsdauer der sedierenden Xylazinkomponente ab.

Während der Anaesthetie besteht anhaltende, starke Bradykardie, die von einem arteriellen Blutdruckabfall, Abnahme des Herzzeitvolumens und analog dazu von einem Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes sowie einer Zunahme des Schlagvolumens begleitet wird. Eine Steigerung des Pulmonalarteriendruckes und des pulmonal-kapillären Verschlussdrucks sowie ein Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes sind die Folgen. Die pulmonale Shunt-Fraktion ist signifikant erhöht.

Die Antagonisierung durch Diprenorphin bewirkt einen sofortigen, mäßigen Herzfrequenz- und Herzzeitvolumenanstieg, Abfall des Schlagvolumens und des totalen peripheren Widerstandes. Demgegenüber erholt sich der arterielle Blutdruck nur sehr langsam.

Eine ausgeprägte Atemdepression mit starkem Atemfrequenzabfall unter der Anaesthetie wird von einem Abstürzen des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes sowie einem Anstieg des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes begleitet. Der arterielle Blut-pH ist leicht vermindert. Der arterielle Oxyhaemoglobingehalt fällt stark ab, die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ist vermindert.

Nach Diprenorphingabe steigt die Atemfrequenz sofort um 10% bis 60% an und die Parameter des Säure-Basen-Haushaltes erholen sich schnell.

Die Kombinationsanaesthetie Carfentanyl/Xylazin ist auch wegen ihrer sofortigen Antagonisierbarkeit des Opioidanteils den meisten üblichen Wildtiernarkosen gleichwertig gegenüberzustellen.

6. SUMMARY

Investigation into anaesthesia using Carfentanil/Xylazine and Morphine antagonism using Diprenorphine in zoo and domestic ruminants

In a combined study consisting of field and laboratory tests, anaesthesia of zoo ruminants and domestic goats using Carfentanil, a powerful analgesic, and Xylazine, a hypno-sedative, as well as Diprenorphine as an opiate antagonist was carried out.

Clinical observations of the reflexes, analgesia, surgical tolerance, excitation, relaxation and the ability to stand, to lie down and to get up, as well as the measurements of cardiovascular and respiratory parameters were performed on 27 even-toed ungulates, subdivided into 7 groups according to subfamilies.

In laboratory tests on a group of 7 goats, changes to the cardiovascular and respiratory parameters, the acid-base equilibrium and the blood parameters during anaesthesia were monitored, and the effects of the antagonist Diprenorphine on the same were investigated.

The average Carfentanil dose was 0.0041 mg/kg of body weight; the average Xylazine dose was 0.11 mg/kg of body weight.

The combined anaesthetic was administered intramuscularly by means of remote immobilisation using a Telinfect blowpipe or a dart gun. The Diprenorphine dose, which always amounted to five times the Carfentanil dose, was administered intravenously.

The main characteristic of this general anaesthetic (which is also to be attributed to the addition of Hyaluronidase) is that it is quick to take effect. Excitation can nevertheless be observed during the phase of falling asleep.

The analgesic effect and surgical tolerance were satisfactory to good in all animals examined, except of bovines. After antagonism, the phase of awaking is speeded up considerably and the reflexes can be triggered immediately. The ability to walk and the duration of the period of convalescence are, however, dependent on the duration of the effect of the sedative Xylazine component.

During anaesthesia, intense bradycardia can be observed which is accompanied by a drop in arterial blood pressure, a reduction in cardiac output, and, analogously to this, an increase in the pulmonary vascular resistance and in the systolic volume. The results of this are an increase in pulmonary arterial pressure and the pulmonary capillary occlusion pressure, as well as an increase in the peripheral vascular resistance. The pulmonary shunt fraction increases significantly.

Antagonisation with Diprenorphine causes an immediate, moderate increase in the heart rate and the cardiac output, and a reduction in the systolic volume and the overall peripheral resistance. The arterial blood pressure only recovers slowly by comparison.

Marked respiratory depression with a large drop in the respiratory frequency are accompanied during anaesthesia by a rapid fall in arterial oxygen partial pressure and an increase in arterial carbon dioxide partial pressure. The arterial blood pH value diminishes slightly. The arterial oxyhaemoglobin content drops greatly; the arteriovenous oxygen content is reduced.

After administration of Diprenorphine, the respiratory rate increases immediately by between 10% and 60%, and the parameters of the acid-base equilibrium recover quickly.

Due to the fact that its opiate component can be immediately antagonised, the combined anaesthetic Carfentanil/Xylazine is to be seen as being on a par with most generally used wild animal anaesthetics.

7. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

a	arteriell
Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
AVDO ₂	arteriovenöse Sauerstoffgehalts- differenz
BE	Base Excess
ED ₅₀	Dosis, bei der 50% der Individuen eines Kollektives eine bestimmte Wirkung zeigen
Hb	Haemoglobingehalt
HbO ₂	Oxyhaemoglobingehalt
HCO ₃ ⁻	aktuelles Standardbicarbonat
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
HZV _{norm}	Herzzeitvolumen normiert
I.E.	Internationale Einheiten
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
mg	Milligramm
min	Minuten
mon.	Monate
ml	Milliliter
mmHg	Druck Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl untersuchter Individuen
p.ad.	post antidotum
P _a diast	diastolischer arterieller Blutdruck
P _a mean	mittlerer arterieller Blutdruck
P _{AP}	Pulmonalarteriendruck
P _a syst	systolischer arterieller Blutdruck
P CO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
P _{cwp}	pulmonalkapillärer Verschußdruck
pH	pH-Wert arteriell
p.i.	post injectionem
P O ₂	Sauerstoffpartialdruck

$\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$, Shunt	pulmonale Shunt-Fraktion
s.c.	subcutan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SV_{norm}	Schlagvolumen, normiert
t	Zeit
Tab.	Tabelle
TPR	totaler pulmonaler Gefäßwiderstand
TSR	peripherer systemischer Gefäßwiderstand
v	venös
VW	Vorwert
woch.	Wochen
$\bar{X}$	Mittelwert

8. LITERATURVERZEICHNIS

- ALFORD, B.T., R.L. BURKHART and W.P. JOHNSON
Etorphine and Diprenorphine as Immobilizing and Reversing Agents in Captive and Free-ranging Mammals.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 164; 702-705 (1974)
- AZIZ, M.A. and S.S. CARLYLE
Cardiovascular and Respiratory Effects of Xylazine in Sheep.
Zbl. Vet. Med. A. 25; 173-180 (1978)
- BAILEY, P.L., J.D. PORT, L. PACE, T.H. STANLEY and J. KIMBALL
The ED50 of Carfentanyl for Elk Immobilization with and without the Tranquilizer R51703.
J. Wildl. Man. 49; 931-934 (1985)
- BAKER J.R. and T.J. GATESMAN
Use of Carfentanyl and a Ketamine-Xylazine Mixture to immobilize Wild Grey Seals (*Halichoerus grypus*).
Vet. Rec. 116; 208-210 (1985)
- BAUDITZ, R.
Sedation, Immobilisation und Anästhesie von Zoo- und Wildtieren mit Rompun.
Vet. Med. Nachr. 72; 204-230 (1972)
- BAYER-LEVERKUSEN
Rompun(R) ad usum Veterinarium. Sedativum Analgetikum, Anästhetikum, Muskelrelaxans.
Produktinformation (1984)
- BECKER, M., H. IMMOOS and R. BEGLINGER
Rompun bei der Ziege. Einfluß auf Kreislauf, Säure-Basen-Haushalt und Sauerstoffpartialdruck bei unterschiedlicher Dosierung.
Schweiz. Arch. Tierheilkd. 120; 309-317 (1978)
- BECKER, M. and R. BEGLINGER
Effects of Immobilon and Revivon on the Cardiovascular System and Acid Base Status of the Goettingen Minipig.
Res. Vet. Sci. 29; 21-25 (1980)
- BECKER, M. and R. BEGLINGER
The Pharmacodynamics of Opioids (Etorphine, Carfentanyl (R 33799)) in the Minipig.
Res. Vet. Sci. 45; 8-15 (1982)

- BEHNER, O., H. HENNECKA, F. HOFFMEISTER, H. KREISKOTT, W. MEISTER, H.W. SCHUBERT and W. WIRTH
Deutsche Patentanmeldung der Farbenwerke Bayer AG.
05. Juli 1962, Nr. 1173475
- BERTHELSEN, S. and A. PETTINGER
A Functional Basis for Classification of α -Adrenergic Receptors
Life Sci. 21; 595-606 (1977)
- BOEVER, W.J. and H. PALUCH
Injectable Anesthetics in Wild Ruminants.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 69; 548-551 (1974)
- BONATH, K.H.
Vorschläge zur Notfallanaesthesie beim Kleintier.
7. Internat. Fortbildungskurs, Kleintierkongress, Flims/Schweiz Abstraktband (1988)
- BOWMAN, W.C.
Aminopyridines: their Pharmacological Actions and Potential Clinical Uses Trends.
Pharmacol. Sci 3; 183-185 (1982)
- BROOK, J.M.
Accidental Self Injection.
Vet. Rec. 100; 574 (1977)
- BUSH, M., P.K. ENSLEY, K. MEHREN and W. RAPLEY
Immobilization of Giraffes with Xylazine and Etorphine Hydrochloride.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 169; 884-885 (1976)
- CAMPBELL, K.B., P.A. KLAIVANO, P. RICHARDSON and J.E. ALEXANDER
Hemodynamic Effects of Xylazine in the Calf.
Am. J. Vet. Res. Vol. 40; 1777-1780 (1979)
- CHANG, K.-J., E. HAZUM and P. CUATRECASAS
Possible Role of Distinct Morphine and Enkephalin Receptors in Mediating Actions of Benzomorphan Drugs (Putative K- and σ -agonists).
Proc. Natl. Acad. Sci. 77; 4469 (1981)

- CLARKE, K.W. and L.W. HALL
'Xylazine'- A new Sedative for Horses and Cattle.
Vet. Rec. 85; 512-517 (1969)
- C-VET. Ltd.
Produktinformation.Large Animal Immobilon/Revivon.
Bury St. Edmunds E.E.G. (1983)
- DE MOOR, A. and P. DESMET
Effect of ROMPUN on Acid-Base-Equilibrium and Arterial O2-
Pressure in Cattle.
Vet. Med. Rev. 2; 163-169 (1971)
- DE VOS, V.
The Use of a New Potent Analgesic, R 33799 (Janssen
Pharmaceutica), for the Immobilization of Free-ranging Wild
Animals.
Report to Janssen Pharmaceutica, Vet. Rec. 103; 64-68 (1978)
- DOXEY, G.M., A.J. GOWER, A.S. MARRIOTT
Comparison of Alpha- and Adrenoceptor Antagonist Profiles
of Idazoxan (RX 781091) Yohimbine, Rauwolscine and
Corynanthine.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 325; 130-144 (1984)
- DUCKER, M.J. and J.S. BOYD
The Successful Use of Etorphine Hydrochloride/Diprenorphine
Hydrochloride in Sheep.
Vet. Rec. 91; 458-459 (1972)
- EHMANN, H.
Zum Einsatz von RO 15-3505 und Naloxon zur Antagonisierung
einer Benzodiazepin-Fentanyl-Anaesthesie.
Vet. med. Diss. in Vorbereitung (München)
- ERHARDT, W., I. WRIEDT-LÜBBE, M.L. SCHMELLER, G. NEUMANN, CH.
PFEIFFER, U. PFEIFFER, W. TÖLLE und G. BLÜMEL
Anaesthesiologische Erfahrungen in der experimentellen
Chirurgie.
Anaesthesist 28; 1-9 (1979)
- ERHARDT, W.
Anaesthesia with Alfentanil and Etomidate in Several Animal
Species.
J. Assoc. Vet. Anaest. 12; 196 (1984a)

- ERHARDT, W., A. HEBESTEDT, G. ASCHENBRENNER, B. PICHOTKA and G. BLÜMEL
A Comparative Study with Various Anesthetics in Mice
(Pentobarbitone, Ketamine-Xylazine, Carfentanyl-Etomidate).
Res. Exp. Med. (Berlin) 184; 159-169 (1984b)
- ERHARDT, W., R. KÖSTLIN, R. SEILER, G. TONZER, B. TIELEBIER-
LANGENSCHIEDT, R. LIMMER, U. PFEIFFER und G. BLÜMEL
Die respiratorisch-funktionelle Hypoxie beim Wiederkäuer
unter Allgemeinanaesthesie.
Tierärztl. Prax. Suppl. 1; 45-49 (1985)
- ERHARDT, W., M. STEPHAN, U. SCHATZMANN, R. WESTERMAYR, M.
SCHINDELE, N. MURISER und G. BLÜMEL
Reversal of Anaesthesia by Simultaneously Administered
Benzodiazepine and Opioid Antagonist in the Dog.
Assoc. Vet. Anaest. 14; 90-99 (1986/87)
- FISKER, A.V., I. STAGE and H.P. PHILIPSEN
Use of Etorphine-Acepromazine and Diprenorphine in
Reversible Neuroleptanalgesia of Rats.
Lab. Anim. 16; 109-113 (1982)
- FORTH, W., HENSCHLER, D. und RUMMEL, W.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 3.
Auflage.
Bibliograph. Institut Mannheim/Wien/Zürich, B.I.
Wissenschaftsverlag (1980)
- FREYE, E.
Cardiovascular Effects of High Dosages of Fentanyl,
Meperidine and Naloxone in Dogs.
Anaesth. Analg. 53; 40-47 (1974)
- FREYE, E., E. HARTUNG and G.K. SCHENK
Effects of Three Narcotic Antagonists (Naltrexone,
Diprenorphine and S-20682) on Blood Pressure, Heart Rate
and Electrical Cortical Activity.
Pharmacology. 26; 110-116 (1983a)
- FREYE, E., E. HARTUNG und G.K. SCHENK
Eine neue Substanzgruppe von Opioiden.
Anaesth. Intensivmed. 24; 326-332 (1983b)
- GARCIA-VILLAR, R., P.L. TOUTAIN, M. ALVINERIE and Y. RUCKEBUSCH
The Pharmacokinetics of Xylazine-HCL: an Interspecific
Study.
Vet. Pharmacol. Therap. 4; 87-92 (1981)

- GASAWAY, W.C., A.W. FRANZMANN and J.B. FARO
 Immobilizing Moose with Mixture of Etorphine and Xylazine Hydrochloride.
 J. Wildl. Man. 42; 686-690 (1978)
- GAUCKLER, A. und M. KRAUS
 Zur Immobilisierung von Wildwiederkäuern mit Xylazin (Bayer 1470).
 Zool. Garten 38; 37-46 (1970)
- GIBSON, D.F., P.F. SCANLON and R.J. WARREN
 Xylazine Hydrochloride for Immobilizing Captive White-tailed Deer, *Odocoileus virginianus*.
 Zoo Biol. 1; 311-322 (1982)
- GILBERT, P.E. und W.R. MARTIN
 The Effects of Morphine- and Nalorphine-like Drugs in the Nondependent, Morphine-dependent and Cyclazocine-dependent Chronic Spinal Dog.
 J. Pharmacol. Exp. Therap. 198; 66-82 (1976)
- GOELTENBOTH, R. und H.G. KLOES
 Erfahrungen mit Bay Va 1470 bei der Ruhigstellung von Zootieren.
 Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 83; 147-151 (1970)
- GOODRICH, P.G.E.
 Accidental Self Injection.
 Vet. Rec. 100; 458-459 (1977)
- GREINER, CH.
 Langzeitanaesthesiemethoden bei der Ratte.
 Vet. Med. Diss., München (1985)
- GRZIMEK, B.
 Grzimeks Tierleben, Bd. 13, Sgt. IV, Enzyklopädie des Tierreichs. Kindler Verlag, Zürich (1968)
- HAFNER, S.K.
 Zur Antagonisierung der Xylazin/Ketamin-Anaesthesie 'Hellabrunner Mischung' mit Tolazolin, Yohimbin und der Kombination 4-Aminopyridin, klinische und experimentelle Untersuchungen an im Zoo gehaltenen Wildwiederkäuern.
 Vet. Med. Diss., München (1988)

- HAIGH, J.C.
The Immobilization of Bongo (*Boocercus eurycus*) and other African Antelopes in Captivity.
Vet. Rec. 98; 237-239 (1976)
- HAIGH, J.C., R.R. STEWART, R. FROKJER and T. HAUGE
Capture of Moose with Fentanyl and Xylazine.
J. Zoo. An. Med. 8; 22-29 (1977)
- HAIGH, J.C., L.J. LEE and R.E. SCHWEINSBURG
Immobilization of Polar Bears with Carfentanyl.
J. Wildl. Dis. 19; 140-144 (1983)
- HALL, L.W. and K.W. CLARKE
Veterinary Anaesthesia.
8th Edition, Bailliere Tindall Verlag, London (1983)
- HAMP, W.
Die Droperidol-Carfentanyl-Etomidate-Narkose beim Hund.
Vet. Med. Diss., München (1981)
- HAPKE, H.J.
Ein pharmakologisch begründetes System der Psychopharmaka in der Veterinärmedizin.
Tierärztl. Umschau 24; 315-324 (1969)
- HARTHOORN, A.M.
Restraint and Neuroleptanalgesia in Ungulates.
Vet. Rec. 91; 63-67 (1972)
- HATLAPA, H.-H.M. und H. WIESNER
Die Praxis der Wildtierimmobilisation.
Verlag Paul Parey, Hamburg, Berlin (1982)
- HEBESTEDT, A.
Vergleichsuntersuchung verschiedener Anaesthesiemethoden bei der Maus (Pentobarbital, Ketamin/Xylazin, Carfentanyl/Etomidate).
Vet. Med. Diss., München (1982)

- HERMANSEN, K. and J.J. LARSEN
Some Pharmacological Properties of the Combination of
Etorphine and Acepromazine (Immobilon (R)) and the Morphine
Antagonist Diprenorphine in the Dog.
Acta Pharmacol. Toxicol. 34; 189-197 (1974)
- HIKASA, Y., K. TAKASE, K. SAITO and S. OGASAWARA
Antagonism of the Emetic Action of Xylazine by α -
Adrenoceptorblocking Agents.
Eur. J. Pharmacol. 130; 229-235 (1986)
- HILLIDGE, C.J. and P. LEES
Fatality after Revivon (Correspondence).
Vet. Rec. 18; 476 (1974)
- HILLIDGE, C.J. and P. LEES
Influence of Etorphine, Acepromazine and Diprenorphine on
Cardiovascular Function in Ponies.
Brit. J. Pharmacol. 56; 375-376 (1976)
- HIME, J.M. and D.M. JONES
The Use of Xylazine in Captive Wild Animals.
Zoological Society London, Sonderdruck aus
Verhandlungsbericht des XI. internat. Symposiums über die
Erkrankungen der Zootiere, Budapest. 143-146 (1970)
- HIME, J.M. and D.M. JONES
Letter: Immobilization of Fallow Deer.
Vet. Rec. 93; 526 (1973)
- HONICH, M.
Untersuchungen über die Wirkungen von Bay 1470 beim Wild.
Internat. Sympos. Dis. Zoo An. 12; 153-154 (1970)
- HOFMEYR, J.M.
The Introduction of R 33799 in Game Immobilization
Procedures.
Report to JANSSEN PHARMACEUTICA (Sept. 1977a)
- HOFMEYR, J.M.
The Introduction of R 33799 in Game Immobilization
Procedures.
Report to JANSSEN PHARMACEUTICA (Nov. 1977b)

HOPKINS, T.J.

The Clinical Pharmacology of Xylazine in Cattle.
Aust. Vet. J. 48; 109-112 (1972)

HSU, W.H.

Xylazine-Induced Depression and its Antagonism by Alpha-Adrenergic Blocking Agents.
Pharmacol. Exp. Ther. 218; 188-192 (1981a)

HSU, W.H., D.M. BETTS and P. LEE

Xylazine-Induced Myriasis possible Involvement of a Central Postsynaptic Regulation of Parasympathetic Tone.
Vet. Pharmacol. Ther. 4; 209-214 (1981b)

HSU, W.H. and S.K. HUMMEL

Xylazine-Induced Hyperglycemia in Cattle: a Possible Involvement of α_2 -Adrenergic Receptors Regulating Insulin Release.
Endocrinol. 109; 825-829 (1981c)

HSU, W.H., P. LEE and D.M. BETTS

Xylazine-Induced Myriasis in Rats and its Antagonism by α -Adrenergic Blocking Agents.
Vet. Pharmacol. Ther. 4; 97-101 (1981d)

JACOBSON, E.R., D.J. HEARD, R. CALIGIURI and G.V. KOLLIAS

Physiologic Effects of Etorphine and Carfentanil in African Elephants.
Proc. 1st internat. Conference, zool. and avian Med., 525-527 (1987)

JANSSEN PHARMACEUTICA

Carfentanyl (R 33799). Chemical Quality, Control, First Analytical Data.
Janssen Pharmaceutica 10 (1976)

JANSSEN, D.L., J.E. OOSTERHUIS, J.L. ALLEN and T.H. STANLEY

Carfentanyl Immobilization of Non-Domestic Hoofstock.
Proc. 1st Intern. Conference, 528 (1987)

JESSUP, D.A., W.E. CLARK, P.A. GULLETT and K.R. JONES

Immobilization of Mule Deer with Ketamine and Xylazine and Reversal of Immobilization with Yohimbine.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 183; 1339-1340 (1983)

- JESSUP, D.A., W.D. CLARK and K.R. JONES
Immobilization of Captive Mule Deer with Carfentanyl.
J. Zoo. Anim. Med. 15; 8-10 (1984)
- JESSUP, D.A., K. JONES, R. MOHR and T. KUCERA
Yohimbine Antagonism to Xylazine in Free-Ranging Mule Deer
and Desert Bighorn Sheep.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 187; 1251-1253 (1985a)
- JESSUP, D.A., W.E. CLARK, K.R. JONES, R. CLARK and W.R. LANCE
Immobilization of Free-Ranging Desert Bighorn Sheep, Tule
Elk and Wild Horses, using Carfentanyl and Xylazine:
Reversal with Naloxone, Diprenorphine and Yohimbine.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 187; 1253-1254 (1985b)
- KARESH, W.B., D.L. JANSSEN and J.E. OOSTERHUIS
A Comparison of Carfentanyl and Etorphine/Xylazine
Immobilization of Axis Deer.
J. Zoo. Anim. Med. 17; 58-61 (1986)
- KELLER, H.
Weitere Erfahrungen mit der Anwendung, Dosierung und der
Wirkung von Rompun(R) beim Pferd.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 84; 266 (1971)
- KELLER, G.L. and D.H. BAUMANN
Ketamine and Xylazine Anesthesia in the Goat.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 73; 443-444 (1978)
- KNIGHT, A.P.
Xylazine.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 176; 454-455 (1980)
- KRONEBERG, G., A. OBERDORF, F. HOFFMEISTER und W. WIRTH
Zur Pharmakologie von 2-(2,6-Dimethylphenylamino)-4H-5,6-
dihydro-1,3-thiazin (Bay 1470), eines Hemmstoffes
andrenergischer und cholinergischer Neurone.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. exp. Path. 256; 257-280
(1967)
- KUPPER; W., N. DRÄGER, D. MEHLITZ and U. ZILLMANN
On the Immobilization of Hartebeest and Kob in Upper Volta.
Tropenmed. Parasit. 32; 58-60 (1981)

- KUMAR, A. and J.C. THURMON
Cardiopulmonary, Hemocytologic and Biochemical Effects of
Xylazine in Goats.
Lab. Anim. Sci. 29; 486-491 (1979)
- LANGER, S.Z.
Presynaptic Regulation of the Release of Catecholamines.
Pharmacol. Rev. 32; 337-362 (1981)
- LEHMANN, K.A., M.-L. NEUBAUER, D. DAUB und G. KALFF
CO₂-Antwortkurven als Maß für eine opiatbedingte
Atemdepression.
Anaesthesist 32; 242-258 (1983)
- LEYSON, J.E. and P.M. LADURON
Receptor Binding Properties in Vitro and in Vivo of some
Long-Acting Opiates.
Arch. Int. Pharmacodyn. 232; 243-246 (1978)
- LINDAU, K.H. und M. GORGAS
Versuche mit Bay 1470.
XI. Internat. Sympos. für Erkrankungen der Zootiere,
Zagreb, 135-137 (1969)
- LIVINGSTON, A., A. NOLAN and A. WATERMAN
The Pharmacology of α 2-Adrenergic Agonist Drugs.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 14; 3-10 (1986/87)
- MALTA, E., J.S.B. ONG, C. RAPER and P.E. TAWA
Structure-Activity Relationships of Clonidin- and
Tolazoline-Like Compounds at Histamine and Alpha-
Adrenoceptor Sites.
Br. J. Pharmacol. 69; 679-688 (1980)
- MATHER, L.E.
Clinical Pharmacokinetics of Fentanyl and its Newer
Derivates.
Clin. Pharmacokinet. 8; 422-446 (1983)
- MEULEMAN, T., J.D. PORT, T.H. STANLEY, K.F. WILLIARD and J.
KIMBALL
Immobilization of Elk and Moose with Carfentanyl.
J. Wildl. Man. 48; 258-262 (1984)

- MONZALLY, M., EL-M. EL AMROUSI und M.H. GINDI
Some Aspects of Tranquilization and Anaesthetization in the Goat.
Zentralbl. Veterinaermed. 19; 219-228 (1972)
- MORTELMANS, J.
L'anesthesie des animeaux sauvages.
An. Méd. Vét. 115; 317-332 (1971)
- NEUMANN, G., W. ERHARDT, B. OBERHUBER, R. FRITSCH and G. BLÜMEL
A New Highly Potent and Short-acting Analgesic Carfentanyl (R 33799), in Combination with the Hypnotic Agent Etomidate (R 26490), as a Method of Anaesthesia in Guinea Pigs.
Res. Exp. Med. 177; 135-143 (1980)
- NOLAN, A., A. LIVINGSTON and A. WATERMAN
The Effects of Alpha2-Adrenoceptor Agonists on Airway Pressure in Anaesthetized Sheep.
J. Vet. Pharmacol. Ther. 9; 157-163 (1986)
- OBERHUBER, B.
Die Narkose beim Meerschweinchen mit Carfentanyl und Etomidate.
Vet. Med. Diss. München (1981)
- ORR, C.M.
Accidental Self Injection.
Vet. Rec. 100; 574 (1977)
- PARKER, J.B.R. and J.C. HAIGH
Human Exposure to Immobilizing Agents.
In: Chemical Immobilization of North American Wildlife, L. NIELSEN, J.C. HAIGH and M.E. FOWLER (eds.) Wisconsin Humane Society Inc., Madison, Wisconsin, 119-136 (1982)
- PESHIN, P.K. and A. KUMAR
Physiologic and Sedative Effects of Xylazine in Buffaloes.
Indian Vet. J. 56; 864-871 (1979)
- RENECKER, L.A. and C.D. OLSON
Use of Yohimbine and 4-Aminopyridine to Antagonize Xylazine-induced Immobilization in North American Cervidae.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 187; 1199-1201 (1985)

- RICHTER, A.G.
Ketamine-Xylazine Immobilization of a Mule Deer.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 171; 987 (1977)
- ROSENBERGER, G., F. HEMPEL und M. BAUMEISTER
Beitrag zur Wirkung und den Anwendungsmöglichkeiten des
Präparates Rompun beim Rind.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 22; 572-578 (1968)
- ROSENBERGER, G.
Krankheiten des Rindes.
Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg (1978)
- ROUGHTON, R.D.
Xylazine as an Immobilizing Agent for Captive White-Tailed
Deer.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 167; 574-576 (1975)
- RUST, M.
Opioidagonisten und Antagonisten, Grundlagen und ihre
klinische Anwendung.
Intensivbeh. 1; 1-10 (1983)
- SACHS, L.
Angewandte Statistik.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 6.
Auflage, 230-235 (1984)
- SADÉE, W., D.C. PERRY, J.S. ROSENBAUM and A. HERZ
[³H]Diprenorphine Receptor Binding in Vivo and in Vitro.
Eur. J. Pharmacol. 81; 431-440 (1982)
- SAGNER, G. und G. HAAS
Ein neues Mittel zur Anästhesie und Immobilisation von
Haus- und Wildtieren.
XI. Internat. Sympos. über die Erkrankungen der Zootiere,
Salzburg, 131-133 (1968)
- SAGNER, G., F. HOFFMEISTER und G. KRONENBERG
Pharmakologische Grundlagen eines neuartigen Präparates für
die Analgesie, Sedation und Relaxation in der
Veterinärmedizin (Bay Va 1470).
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 22; 565-582 (1968)

- SCHERING BERLIN
Kinetin(R), Hyaluronidase,
Produktinformation (1982)
- SCHEUNERT, A. und A. TRAUTMANN
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie.
Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg (1976)
- SCHMITT, H., G. FOURNADJIEV and H. SCHMITT
Central and Periperal Effekts of 2-(2,6-Dimethylphenylamino)-4-H-5,6-Dihydro-1,3-Thiazin (Bay 1470) on the Sympathetic System.
Eur. J. Pharmacol. 10; 230-238 (1970)
- SCHMITT, H., J.C.L.E. DOUAREC and N. PETILLOT
Antagonism of the Antinociceptive Action of Xylazine and Alphasympatomimetic Agent by Adrenoceptor and Cholinoceptor Blocking Agents.
Neuropharmacol. 13; 295-303 (1974)
- SCHOLZ, C.
Die Anästhesie bei der Ratte mit Carfentanyl (R 33799) und Etomidate (R 26490).
Vet. Med. Diss., München (1980)
- SCHULZE, H., J. WERNER und H. BRENSTEDT
Unbefriedigende Ergebnisse bei der Immobilisation von Rehen mit Xylazin (Rompun-Bayer).
Prakt. Tierarzt 57; 833-835 (1976)
- SCHULZ, R. und H. EHRENREICH
Körpereigene Opioido.
Tierärztl. Prax. 13; 11-27 (1985)
- SEAL, U.S., S.M. SCHMITT and R.D. PETERSON
Carfentanyl and Xylazine for Immobilization of Moose (Alces alces) on Isle Royale.
J. Wildl. Dis. 21; 48-51 (1985)
- SEIDEL, B.
Erfahrungen mit Rompun (Bay 1470) bei Immobilisation und Anaesthesie von Wildtieren.
Verhandlungsbericht des Intern. Sympos. über die Erkrankungen der Zootiere, Helsinki, 219-225 (1971)

SHORT, C.E.

Principles & Practice of Veterinary Anesthesia.
Williams & Wilkins, Baltimore, London, Los Angeles, Sydney
(1987)

SILBERNAGL, S. und A. DESPOPOULOS

Taschenbuch der Physiologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York Deutscher
Taschenbuch Verlag (1983)

SMELLER, J., M. BUSH and U.S. SEAL

Observations on Immobilization of Père David's Deer.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 169; 890-893 (1976)

SOMA, L.

Textbook of Veterinary Anesthesia.
Williams & Wilkins, Baltimore, Md., USA (1971)

STANLEY, T.H., J.D. PORT, J. KIMBALL, J.E. OOSTERHUIS and D.L.
JANSSEN

New Drugs for Immobilization of Non-Domestic Hoofstock.
Proc. 1st Intern. Conference 56; (1984)

TAKEMORI, A.E., G. HAYASHI and S.E. SMITS

Studies on the Quantitative Antagonism of Analgesics by
Naloxone and Diprenorphine.
Eur. J. Pharmacol. 20; 85-92 (1972)

TONZER, G.

Die Kurz- und Einleitungsnarkose mit Alfentanil und
Etomidate bei Schaf und Ziege.
Vet. Med. Diss., München (1984)

TOUTAIN, P.L., M.R. ZINGONI and Y. RUCKEBUSCH

Assessment of α_2 Adrenergic Antagonists on the Central
Nervous System using Reticular Contraction in the Sheep as
a Model.
Pharmacol. Exp. Ther. 223; 215-218 (1982)

VAN DER EEMS, K. and R.D. BROWN

Effect of Caffeine Sodium Benzoate, Ketamine Hydrochloride
and Yohimbine Hydrochloride on Xylazine Hydrochloride-
induced Anorexia in White-tailed Deer.
J. Wildl. Dis. 22; 403-406 (1986)

- VLACHOS, K., P. TSAKALOF und Ph. SARATSIS
 Beitrag zur Anwendung des Präparates 'Rompun' als
 Neurolepticum bei verschiedenen Eingriffen am Genitale der
 Wiederkäuer.
 Dtsch. Tierärztl. Wschr. 79; 346-348 (1979)
- WATERMAN, A.E.
 The Pharmacokinetics of Ketamine Administered Intravenously
 in Calves and the Modifying Effect of Premedication with
 Xylazine Hydrochloride.
 J. Vet. Pharmacol. Ther. 7; 125-130 (1984)
- WATERMAN, A.E., A. NOLAN and A. LIVINGSTON
 The Effect of $\alpha 2$ -Adrenergic Agonist Drugs and their
 Antagonists on Respiratory Blood Gases in Conscious Sheep.
 J. Am. Vet. Med. Assoc. 14; 11-13 (1986/87)
- WESTHUES, M. und R. FRITSCH
 Die Narkose der Tiere, Bd. II.
 Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg (1961)
- WIESNER, H.
 Zur Neuroleptanalgesie bei Zootieren und Gatterwild unter
 Anwendung des Telinject-Systems.
 Kleintierpraxis 20; 18-24 (1975)
- WIESNER, H.
 Zur Narkosepraxis mit dem 'Blasrohrgewehr'.
 Kleintierpraxis 22; 327-330 (1977)
- WIESNER, H., W. RIETSCHEL und T.J. GATESMAN
 Erfahrungen mit der Kombination von Immobilon(R) und
 Rompun(R) bei Zootieren.
 Zschr. Kölner. Zoo 25; 47-55 (1982)
- WIESNER, H., W. RIETSCHEL und T.J. GATESMAN
 The Use of the Morphine-Like Analgesic Carfentanyl in
 Captive Wild Mammals at Tierpark Hellabrunn.
 J. Zoo An. Med. 15; 18-23 (1984)
- WIESNER, H. und G. VON HEGEL
 Praktische Hinweise zur Immobilisation von Wild- und
 Zootieren.
 Tierärztl. Prax. 13; 113-121 (1985)

WITTKE, G., E. SCHÄFFER und H. KRZYWANEK

Wirkung von Bay 1470 auf die Atmung des Rindes.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 21; 409-411 (1971)

WUSTER, M., R. SCHULZ und A. HERZ

The Direction of Opioid Agonists toward μ -, δ - and ϵ -
Receptors in the Vas Deferens of the Mouse and Rat.
Life Sci. 27; 169-170 (1980)

YOUNG, P.L.

The Effect of Xylazine on the Body Temperature of Cattle.
Aust. Vet. J. 55; 442-443 (1979)

Danksagung

Frau Prof. Dr. Ulrike Matis danke ich für die bereitwillige Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Herrn Prof. Dr. Günther Blümel danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes und der Geräte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Henning Wiesner, der mir mit der Bereitstellung des Themas die Arbeit erst ermöglichte, für seine organisatorische Hilfe und sein zu jeder Zeit freundliches Entgegenkommen bei der Durchführung der Untersuchungen im Tierpark Hellabrunn, München.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Wolf Erhardt bedanken, der durch seine jederzeit gewährte fachliche und organisatorische Unterstützung und nicht zuletzt durch seine geduldige und sehr engagierte Hilfe die Fertigstellung dieser Arbeit erst ermöglichte.

Bei allen Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München möchte ich mich für ihre große Hilfsbereitschaft und ihr stets freundliches Entgegenkommen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Ing. Otto Petrowicz und Herrn Dipl.-Ing. Udo Reichenauer für ihre freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Frau Dr. Andrea Thiess-Blanke möchte ich herzlich für ihre Aushilfen in meiner Praxis danken. Ohne ihre jederzeit bereitwillige Hilfe wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank Frau Dagmar Wirths von RS-Schreibstudio, die mit viel Geduld und Ausdauer entscheidend zu der äußeren Form der Arbeit beigetragen hat.

Lebenslauf

Christina Heigl, geboren am 03.02.1960 in Johannesburg/Republik
Südafrika

Eltern: Gerhard Heigl und Hildegard Heigl, geb. Wagner

1966-1967 Besuch der Grundschule Glonn,
Kreis Ebersberg

1967-1970 Besuch der Grundschule Willing,
Bad Aibling

1970-1979 Besuch des Karolinen-Gymnasiums in Rosenheim

1979-1985 Studium der Tiermedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

1985 Staatsexamen und Approbation als Tierärztin

Juli 1985 - August 1987 Assistenz Tätigkeit am Institut für
experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München

seit Juni 1987 Nebentätigkeit als praktischer Tierarzt

seit September 1987 Assistentin in einer Münchner Kleintier-
praxis, seitdem selbstständige Tätigkeit in eigener Praxis in
Bad Aibling

